PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru
Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 150 mg risankizumabu v 1 ml roztoku.

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mg risankizumabu v 1 ml roztoku.

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 75 mg risankizumabu v 0,5 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná v ovariálních buňkách čínských křečíků za použití technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 20 v jedné 150mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza u dospělých pacientů

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Skyrizi, samotný nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určený pro použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je přípravek Skyrizi indikován.

Dávkování

Ložisková psoriáza u dospělých pacientů

Doporučená dávka u dospělých pacientů je 150 mg podaná jako subkutánní injekce v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů (buď jako dvě 75mg injekce v předplněné injekční stříkačce, nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (ve věku od 6 let do méně než 18 let)

Doporučená dávka u pediatrických pacientů je založena na tělesné hmotnosti (tabulka 1) a podává se ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů.

Tabulka 1. Doporučená dávka při léčbě ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost v době podání dávky	**Doporučená dávka**
< 40 kg	55 mg (podáno jako jedna 55mg injekce v předplněné injekční stříkačce)*
≥ 40 kg	150 mg (podáno jako dvě 75mg injekce v předplněných injekčních stříkačkách nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce)

* Pro dávkování u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností menší než 40 kg viz SmPC pro Skyrizi 55 mg v předplněné injekční stříkačce.

Psoriatická artritida

Doporučená dávka je 150 mg podaná jako subkutánní injekce v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů (buď jako dvě 75mg injekce v předplněné injekční stříkačce, nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce).

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovědi po 16 týdnech léčby, má být u výše uvedených indikací zváženo ukončení léčby. U některých pacientů s ložiskovou psoriázou s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených intervalech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku risankizumabu. Obecně se neočekává, že tyto stavy budou mít významný dopad na

farmakokinetiku monoklonálních protilátek, a proto úprava dávkování není považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost risankizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s psoriatrickou artritidou nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití risankizumabu u dětí ve věku do 6 let v indikaci středně těžké až těžké ložiskové psoriázy nebo u dětí ve věku do 5 let v indikaci psoriatické artritidy není relevantní.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Skyrizi se podává subkutánní injekcí.

Injekce se má podat do stehna nebo břicha. Pacienti nemají injekce aplikovat do oblastí, kde je kůže tenká, s podlitinami, erytematózní, s induracemi nebo kde jsou ložiska psoriázy.

Pacienti si mohou přípravek Skyrizi aplikovat sami po proškolení v technice podávání subkutánní injekce. U dětí a dospívajících ve věku od 10 let do méně než 18 let se doporučuje, aby byl přípravek Skyrizi podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí ve věku od 6 let do méně než 10 let má být přípravek Skyrizi podáván dospělou osobou. Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním přípravku přečetli „Návod k použití“, který je uvedený v příbalové informaci.

Podávání přípravku Skyrizi do horní vnější části paže smí provádět pouze zdravotnický pracovník nebo pečovatel.

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Pro plnou dávku 150 mg mají být podány dvě předplněné injekční stříkačky. Tyto dvě injekce mají být aplikovány do různých anatomických oblastí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Risankizumab může zvyšovat riziko infekce.

U pacientů s chronickým infekčním onemocněním, anamnézou recidivující infekce nebo známými rizikovými faktory pro infekci má být risankizumab používán s opatrností. Léčba risankizumabem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena.

Pacienti léčení risankizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, má být pacient pečlivě sledován a risankizumab nemá být podáván do vymizení příznaků infekčního onemocnění.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

Očkování

Před zahájením léčby risankizumabem má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti léčení risankizumabem nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Při používání risankizumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 20 v jedné 150mg dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 150mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léčivé přípravky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Současně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků nebo fototerapie, nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání risankizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Z bezpečnostních důvodů je preferováno risankizumab během těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se risankizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, přičemž brzy se koncentrace snižují; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

Fertilita

Účinek risankizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risankizumab nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích (13,0 % u psoriázy).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky risankizumabu z klinických studií (tabulka 2) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vychází z následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Tinea[b]
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy[c]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus Vyrážka Ekzém
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava[d] Reakce v místě injekce[e]

[a] Patří sem: infekce dýchacích cest (virové, bakteriální nebo nespecifikované), sinusitida (včetně akutní), rinitida, nazofaryngitida, faryngitida (včetně virové), tonzilitida, laryngitida, tracheitida
[b] Patří sem: tinea nohou, třísel, těla, tinea versicolor, tinea rukou, onychomykóza, mykotická infekce kůže
[c] Patří sem: bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, bolest hlavy při sinusitidě
[d] Patří sem: únava, astenie
[e] Patří sem: podlitina v místě injekce, erytém, hematom, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce a zduření v místě injekce, indurace, vyrážka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Podíl infekcí v klinických studiích psoriázy byl 75,5 příhod na 100 pacientoroků a 4,3 příhod na 100 pacientoroků v klinických studiích psoriatické artritidy, včetně dlouhodobé expozice risankizumabu. Většina případů byla nezávažná a mírná až středně těžká a nevedla k přerušení léčby risankizumabem. Poměr závažných infekcí v klinických studiích psoriázy byl 1,7 příhod na 100 pacientoroků a 2,6 příhod na 100 pacientoroků v klinických studiích psoriatické artritidy (viz bod 4.4).

Imunogenita

U dospělých pacientů léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce po dobu až 52 týdnů v klinických studiích psoriázy byly detekovány protilátky proti risankizumabu a neutralizující protilátky u 24 % (263/1 079), resp. 14 % (150/1 079) hodnocených pacientů. U pacientů vystavených dlouhodobé léčbě risankizumabem v prodloužené studii byl profil imunogenity pozorovaný po dobu až 204 týdnů léčby konzistentní ve srovnání s prvními 52 týdny léčby.

U většiny dospělých pacientů s psoriázou nesouvisely protilátky proti risankizumabu, včetně neutralizujících protilátek, se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti. U několika pacientů (přibližně 1 %; 7/1 000 v týdnu 16 a 6/598 v týdnu 52) s vysokými titry protilátek (> 128) se klinická odpověď jevila jako snížená. Výskyt reakcí v místě injekčního vpichu je numericky vyšší ve skupinách pozitivních na protilátky proti léku ve srovnání se skupinami negativními na protilátky proti léku při krátkodobé léčbě (16 týdnů, 2,7 % vs. 1,3 %) a při dlouhodobé léčbě (52 týdnů: 5,0 % vs. 3,3 %). Reakce v místě injekčního vpichu byly všechny mírné až středně těžké, žádná nebyla závažná a žádná nevedla k přerušení léčby risankizumabem.

U pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce po dobu až 52 týdnů v klinické studii zaměřené na psoriázu byly protilátky proti léku vzniklé v průběhu léčby a neutralizující protilátky detekovány u 14,8 % (13/88), resp. u 2,3 % (2/88) hodnocených pacientů. Protilátky proti risankizumabu nebyly spojeny se změnami v klinické odpovědi nebo bezpečnosti; nicméně počet pacientů, u nichž byly protilátky proti risankizumabu pozitivní, je příliš malý na to, aby bylo možné učinit definitivní závěry o dopadu na účinnost a bezpečnost risankizumabu.

V klinických studiích psoriatické artritidy byly u dospělých pacientů léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce podávané po dobu až 28 týdnů zjištěny protilátky proti léku vznikající při léčbě u 12,1 % (79/652) hodnocených pacientů a neutralizující protilátky u 0 % (0/652) hodnocených pacientů. Protilátky proti risankizumabu nebyly u psoriatické artritidy spojovány se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti.

Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s psoriatickou artritidou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Pediatrická populace

Bezpečnost risankizumabu byla hodnocena ve čtyřdílné studii u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, která hodnotila bezpečnost po dobu až 52 týdnů u 137 pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou léčených risankizumabem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC18

Mechanismus účinku

Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje risankizumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii u pacientů s psoriázou byla po jednotlivých dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 v kůži. V psoriatických lézích byly také pozorovány snížení tloušťky epidermis, infiltrace zánětlivými buňkami a exprese markerů psoriázy.

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou bylo v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem pozorováno statisticky a klinicky významné snížení hladiny biomarkerů souvisejících s IL-23 a IL-17, včetně sérové hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 po léčbě risankizumabem v dávce 150 mg podávané subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ložisková psoriáza u dospělých pacientů

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u 2 109 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE a IMMVENT). Zařazení pacienti byli ve věku 18 let a starší s ložiskovou psoriázou s postižením plochy tělesného povrchu (BSA) ≥ 10 %, statickým skóre globálního hodnocení lékařem (sPGA) ≥ 3 v celkovém hodnocení (tloušťka psoriatických lézí/indurace, erytém a tvorba šupin) psoriázy na škále závažnosti od 0 do 4, skóre PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii.

Celkově měli pacienti medián výchozího skóre PASI 17,8, medián BSA 20,0 % a medián výchozího skóre DLQI 13,0. Výchozí skóre sPGA bylo závažné u 19,3 % pacientů a středně těžké u 80,7 % pacientů. Celkem 9,8 % pacientů ve studii mělo v anamnéze diagnostikovanou psoriatickou artritidu.

Napříč studiemi bylo 30,9 % pacientů dosud neléčených jakoukoli systémovou léčbou (včetně nebiologické a biologické), 38,1 % absolvovalo předchozí fototerapii nebo fotochemoterapii, 48,3 % předchozí nebiologickou systémovou léčbu, 42,1 % předchozí biologickou léčbu a 23,7 % byl podán nejméně jeden anti-TNF alfa přípravek k léčbě psoriázy. Pacienti, kteří dokončili tyto studie a další studie fáze 2/3, měli možnost přihlásit se do otevřené rozšířené studie LIMMITLESS.

ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2

Do studií ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 bylo zařazeno 997 pacientů (598 randomizovaných do skupiny s risankizumabem 150 mg, 199 do skupiny s ustekinumabem 45 mg nebo 90 mg [podle výchozí tělesné hmotnosti] a 200 do skupiny s placebem). Pacienti dostávali léčbu v týdnu 0, v týdnu 4 a každých následujících 12 týdnů. Dva koprimární cílové parametry ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 byly podíly pacientů, kteří dosáhli 1) odpovědi PASI 90 a 2) skóre sPGA čistá nebo téměř čistá (sPGA 0 nebo 1) v týdnu 16 oproti placebu. Výsledky pro koprimární a další cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

Tabulka 3: Výsledky týkající se účinnosti a kvality života u dospělých s ložiskovou psoriázou ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (n=304) n (%)	**Ustekinumab (n=100) n (%)**	**Placebo (n=102) n (%)**	**Risankizumab (n=294) n (%)**	**Ustekinumab (n=99) n (%)**	**Placebo (n=98) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)						
Týden 16[a]	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Týden 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA čistá (0)						
Týden 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Týden 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Týden 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Týden 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Týden 16[a]	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Týden 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Týden 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Týden 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 nebo 1[b]						
Týden 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Týden 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (bez symptomů)[c]						
Týden 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Týden 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--

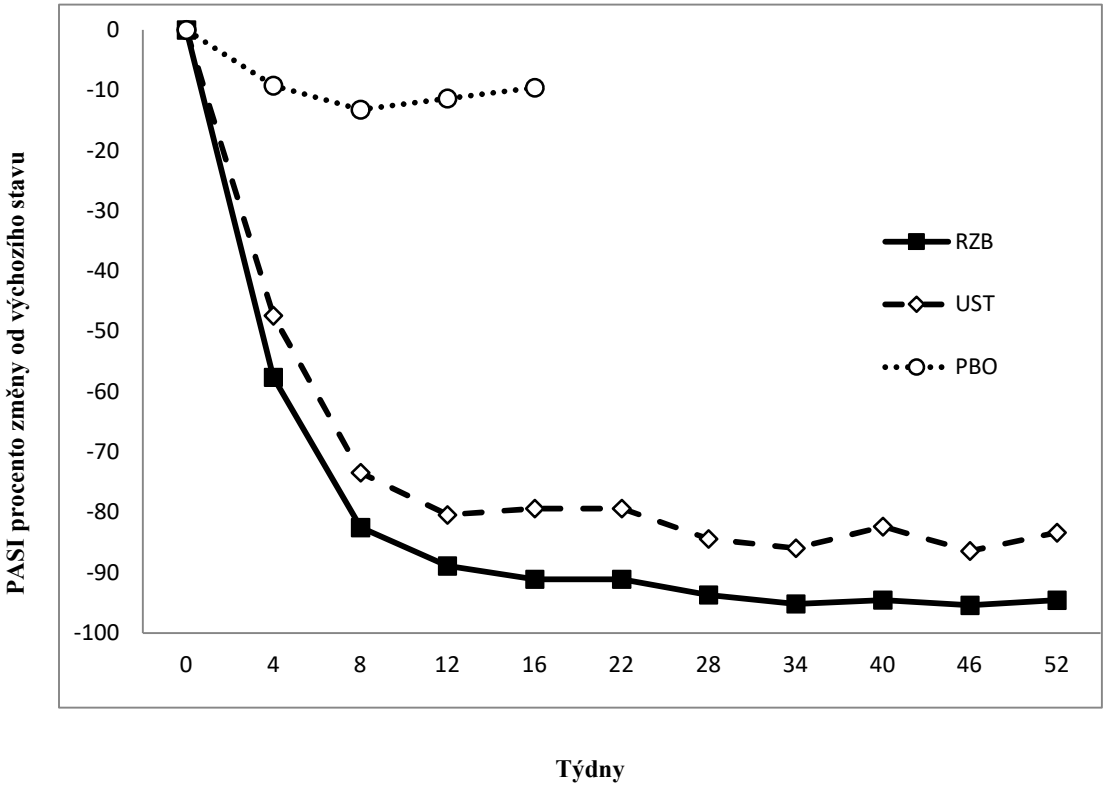
Všechna srovnání risankizumabu oproti ustekinumabu a placebu dosáhla $p < 0,001$, kromě PASI 75 v týdnu 52 ve studii ULTIMMA-2, kde $p = 0,001$

[a] Koprimární cílové parametry vs. placebo

[b] Žádný vliv na kvalitu života související se zdravím

[c] Psoriasis Symptom Scale (PSS) 0 znamená žádné symptomy bolesti, svědění, zarudnutí a pálení během posledních 24 hodin

Obrázek 1: Časový průběh průměrné procentuální změny od výchozího stavu v PASI ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2



RZB = risankizumab
UST = ustekinumab
PBO = placebo
p < 0,001 v každém časovém bodě

Sledování věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti ≤ 130 kg, výchozího skóre PASI, souběžné psoriatické artritidy, předchozí nebiologické systémové léčby, předchozí biologické léčby a předchozího selhání biologické léčby nezjistilo rozdíly v odpovědi na podávání risankizumabu mezi těmito podskupinami.

Zlepšení byla pozorována u psoriázy postihující kštici, nehty, dlaně a plosky v týdnu 16 a 52 u pacientů léčených risankizumabem.

Tabulka 4: Průměrné změny NAPSI, PPASI a PSSI od výchozího stavu

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**
NAPSI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=178; -9,0 (1,17)	n=56; 2,1 (1,86) ***	n=177; -7,5 (1,03)	n=49; 3,0 (1,76) ***	n=235; -7,5 (0,89)	n=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=95; -5,93 (0,324)	n=34; -3,17 (0,445) ***	n=86; -7,24 (0,558)	n=23; -3,74 (1,025) **	n=113; -7,39 (0,654)	n=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=267; -17,6 (0,47)	n=92; -2,9 (0,69) ***	n=252; -18,4 (0,52)	n=83; -4,6 (0,82) ***	n=357; -20,1 (0,40)	n=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=178; -15,7 (0,94)	-	n=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=95; -6,16 (0,296)	-	n=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=269; -17,9 (0,34)	-	n=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Index závažnosti nehtové psoriázy (NAPSI), index závažnosti palmoplantární psoriázy (PPASI), index závažnosti psoriázy kštice (PSSI) a standardní chyba (SE) ** p < 0,01 ve srovnání s risankizumabem *** p < 0,001 ve srovnání s risankizumabem						

Úzkost a deprese, dle měření škálou HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), se zlepšily ve skupině s risankizumabem v týdnu 16 ve srovnání s placebo skupinou.

Udržení odpovědi

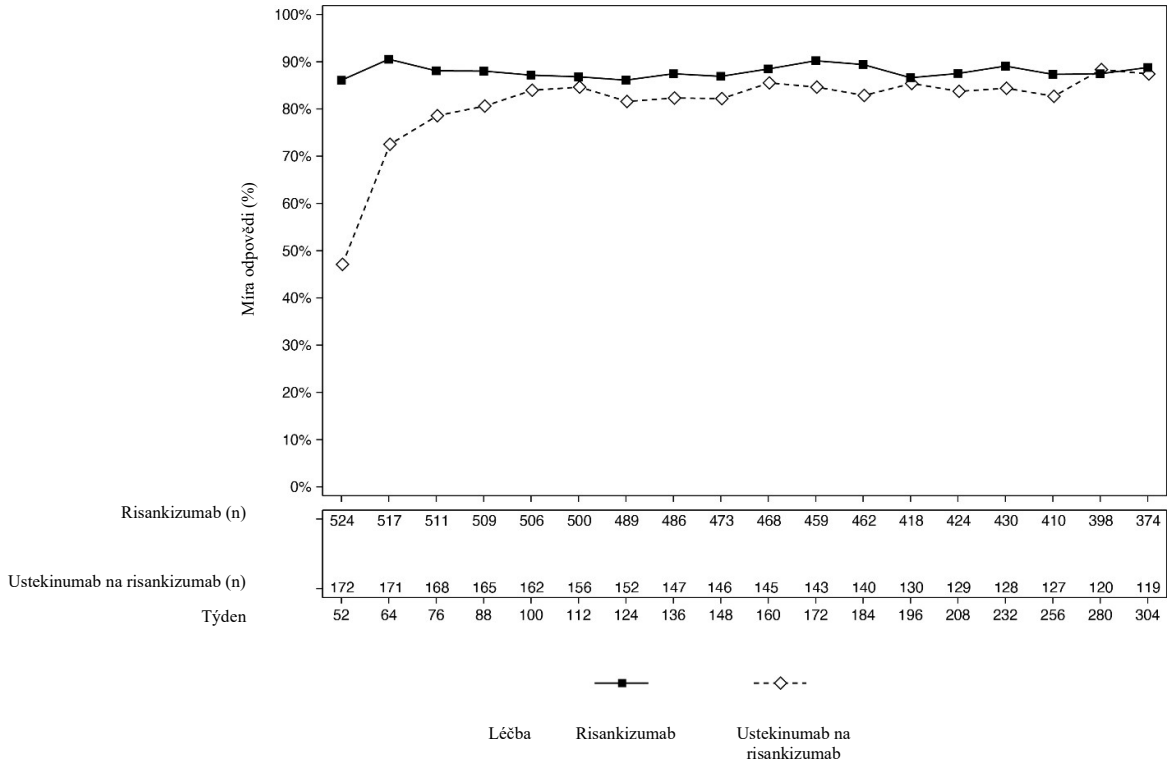
U pacientů užívajících risankizumab, kteří dosáhli PASI 100 v týdnu 16 v integrované analýze studií ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 a pokračovali v léčbě risankizumabem, si 79,8 % (206/258) pacientů udrželo odpověď PASI 100 v týdnu 52. U pacientů s odpovědí PASI 90 v týdnu 16 si odpověď v týdnu 52 udrželo 88,4 % pacientů (398/450).

Z celkového počtu pacientů, kterým byl podáván risankizumab ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2, byl 525 pacientům nadále podáván risankizumab každých 12 týdnů ve studii LIMMITLESS. Z nich 376 (71,6 %) dokončilo dalších 252 týdnů otevřené léčby. U subjektů, které zůstaly ve studii, se zlepšení dosažená risankizumabem v míře odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 52 udržela až do týdne 304.

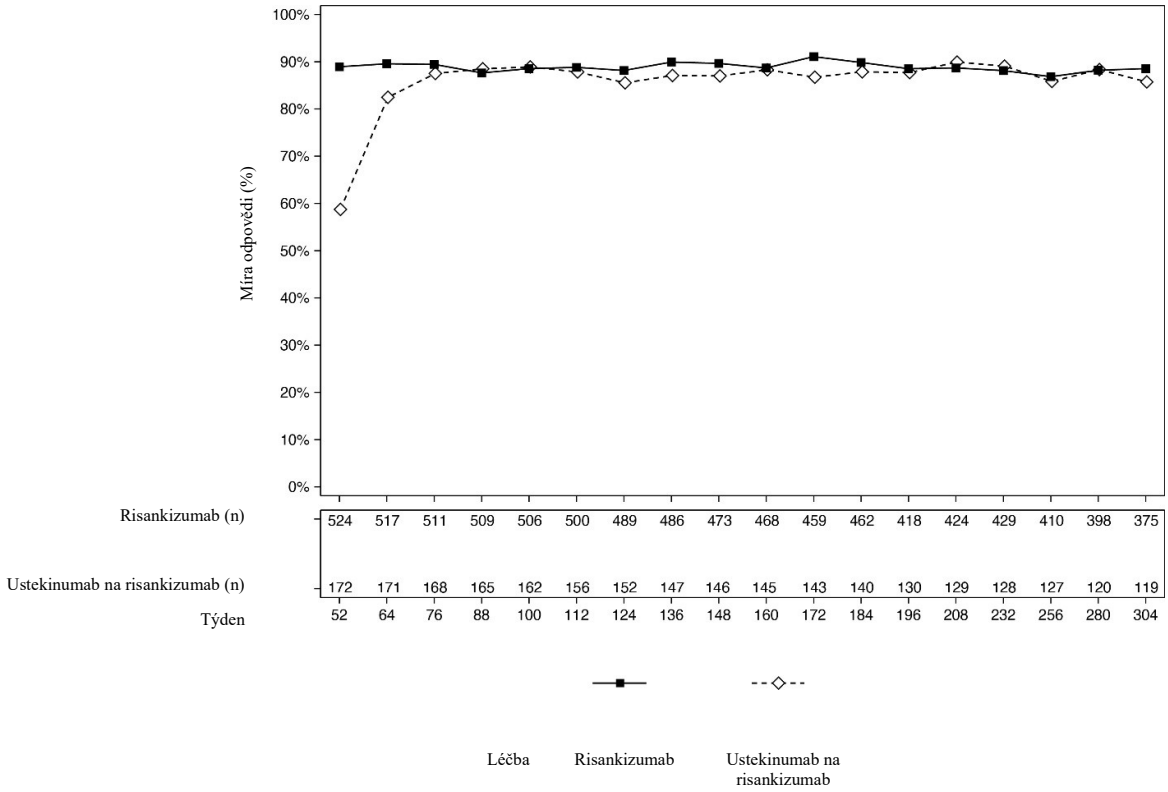
Z celkového počtu pacientů, kterým byl podáván ustekinumab ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2, byl 172 pacientům podáván risankizumab každých 12 týdnů ve studii LIMMITLESS. Z nich 116 (67,4 %) studii dokončilo, včetně 252 týdnů otevřené léčby risankizumabem a sledování na konci studie. U subjektů, které zůstaly ve studii, se míry odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá zvýšily od týdne 52 do týdne 76 a dále se udržely až do týdne 304.

Obrázky 2 a 3 ukazují míru odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá u subjektů, které dokončily 252 týdnů otevřené léčby ve studii LIMMITLESS.

Obrázek 2: Procento subjektů, které dosáhly odpověď PASI 90 (OC) ve studii LIMMITLESS



Obrázek 3: Procento subjektů, které dosáhly odpovědi sPGA čistá nebo téměř čistá do návštěvy (OC) ve studii LIMITLESS



Zlepšení v dermatologickém indexu kvality života (DLQI 0 nebo 1) se udržela u pacientů, kteří byli průběžně léčeni risankizumabem až do týdne 304 v otevřeném prodloužení studie LIMMITLESS.

Bezpečnostní profil risankizumabu s expozicí více než 5 let byl konzistentní s profilem pozorovaným do 16 týdnů.

IMMHANCE

Do studie IMMHANCE bylo zařazeno 507 pacientů (407 randomizovaných do skupiny s risankizumabem 150 mg a 100 pacientů do skupiny s placebem). Pacienti dostávali léčbu v týdnu 0, v týdnu 4 a každých následujících 12 týdnů. Pacienti, kteří byli původně léčeni risankizumabem a měli sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 28, byli opakovaně randomizováni na pokračování léčby risankizumabem každých 12 týdnů až do týdne 88 (se sledováním 16 týdnů po poslední dávce risankizumabu) nebo u nich byla léčba vysazena.

V týdnu 16 byl risankizumab superiorní proti placebu v koprimárních cílových parametrech sPGA čistá nebo téměř čistá (83,5 % risankizumab vs. 7,0 % placebo) a PASI 90 (73,2 % risankizumab vs. 2,0 % placebo).

Z 31 pacientů ve studii IMMHANCE s latentní tuberkulózou (TB), kteří nepodstoupili profylaktickou léčbu během studie, se u žádného pacienta latentní tuberkulóza nereaktivovala v průměrné době sledování 55 týdnů při užívání risankizumabu.

Z pacientů, kteří měli ve studii IMMHANCE v týdnu 28 sPGA čistá nebo téměř čistá, si udrželo tuto odpověď ve 104. týdnu 81,1 % (90/111) pacientů opakovaně randomizovaných na pokračování léčby risankizumabem v porovnání se 7,1 % (16/225) pacientů, kteří byli opakovaně randomizováni na vysazení risankizumabu. Z těchto pacientů dosáhlo sPGA čistá ve 104. týdnu 63,1 % (70/111) pacientů, opakovaně randomizovaných na pokračování léčby risankizumabem, v porovnání s 2,2 % (5/225), kteří byli opakovaně randomizováni na vysazení risankizumabu.

Z pacientů, kteří dosáhli sPGA čistá nebo téměř čistá ve 28. týdnu a po vysazení risankizumabu se zhoršili na sPGA středně těžká nebo těžká, dosáhlo sPGA čistá nebo téměř čistá 83,7 % (128/153) po 16 týdnech opětovné léčby risankizumabem. Ztráta léčebné odpovědi sPGA čistá nebo téměř čistá byla pozorována 12 týdnů po vynechání dávky. Z pacientů, kteří byli opětovně randomizováni k vysazení léčby, došlo k relapsu u 80,9 % (182/225) a medián do relapsu byl 295 dní. Nebyly identifikovány žádné prediktory, které by předpovídaly čas do ztráty odpovědi nebo pravděpodobnost opětovného získání odpovědi na úrovni jednotlivých pacientů.

IMMVENT

Do studie IMMVENT bylo zařazeno 605 pacientů (301 randomizovaných do skupiny s risankizumabem a 304 do skupiny s adalimumabem). Pacienti randomizovaní do skupiny s risankizumabem dostávali 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a následně každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem dostávali 80 mg v týdnu 0, 40 mg v týdnu 1 a 40 mg každý druhý týden do týdne 15. Od týdne 16 pacienti, kteří dostávali adalimumab, pokračovali v léčbě nebo byli převedeni na jinou léčbu podle odpovědi:

- < PASI 50 byli převedeni na risankizumab
- PASI 50 až < PASI 90 byli opakovaně randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem, nebo do převedení na risankizumab
- PASI 90 pokračovali dále s adalimumabem.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a kvality života v týdnu 16 u dospělých s ložiskovou psoriázou ve studii IMMVENT

	Risankizumab (n=301) n (%)	**Adalimumab (n=304) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá[a]	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90[a]	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 nebo 1[b]	198 (65,8)	148 (48,7)
Všechna srovnání dosáhla p < 0,001 [a] Koprimární cílové parametry [b] Žádný vliv na kvalitu života související se zdravím		

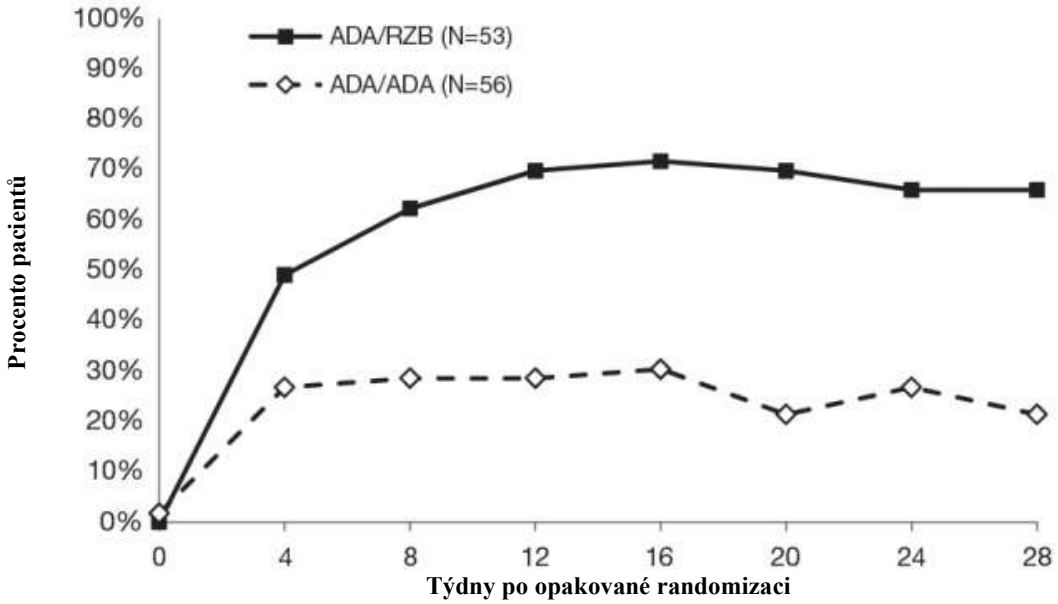
U pacientů, kteří měli PASI 50 až < PASI 90 při užívání adalimumabu v týdnu 16 a byli opakovaně randomizováni, byly zaznamenány rozdíly v dosažení PASI 90 mezi skupinou pacientů převedenou na risankizumab a skupinou pokračující v adalimumabu 4 týdny po opakované randomizaci (49,1 %, resp. 26,8 %).

Výsledky v týdnu 28 po opakované randomizaci jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 4.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 28 po opakované randomizaci ve studii IMMVENT

	Převedení na risankizumab (n=53) n (%)	**Pokračování na adalimumabu (n=56) n (%)**
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Všechna srovnání dosáhla p < 0,001		

Obrázek 4: Časový průběh PASI 90 po opakované randomizaci ve studii IMMVENT



ADA/ADA: pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem a dále léčení adalimumabem
ADA/RZB: pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem a převedení na risankizumab
p < 0,05 v týdnu 4 a p < 0,001 v každém časovém bodě počínaje týdnem 8

U 270 pacientů, kteří byli převedeni z adalimumabu na risankizumab bez washout periody, byl bezpečnostní profil risankizumabu podobný jako u pacientů, kteří zahájili léčbu risankizumabem po fázi washout periody po jakékoli předchozí systémové léčbě.

Ložisková psoriáza postihující kštici nebo oblast genitálií

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (UNLIMMITED), do které byly zařazeny subjekty ve věku 18 let a starší se středně těžkou až těžkou psoriázou kštice (UNLIMMITED-S), definovanou jako index závažnosti psoriázy kštice (*Psoriasis Scalp Severity Index,*PSSI*)* ≥ 12, celkové hodnocení pokožky hlavy vyšetřujícím lékařem (*Investigator Global Assessment*, IGA) ≥ 3 a ≥ 30% postižení kštice, nebo subjekty se středně těžkou až těžkou genitální psoriázou (UNLIMMITED-G), definovanou jako statické celkové hodnocení genitálu lékařem (*static Physician's Global Assessment of Genitalia*, sPGA-G) ≥ 3 ve výchozím stavu. Všechny subjekty měly ve výchozím stavu BSA ≥ 1 % a sPGA ≥ 3.

Ve studii UNLIMMITED byly subjekty randomizovány k subkutánnímu podání 150 mg risankizumabu nebo placeba v týdnech 0 a 4. Od týdne 16 všechny subjekty dostávaly 150 mg risankizumabu každých 12 týdnů až do poslední dávky v týdnu 40.

Oblast kštice (UNLIMMITED-S)

Do studie UNLIMMITED-S bylo zařazeno 105 subjektů. Postižení BSA ve výchozím stavu bylo ≥ 10 % u 61,9 % subjektů a < 10 % u 38,1 % subjektů. Průměrné postižení BSA ve výchozím stavu bylo 16,8 %. Ve výchozím stavu mělo 76,2 % subjektů sPGA = 3 a 23,8 % mělo sPGA = 4.

Ve výchozím stavu bylo 54,3 % subjektů bez předchozí systémové léčby (včetně nebiologické a biologické), 0 % subjektů bylo dříve léčeno fototerapií, 15,2 % absolvovalo předchozí nebiologickou systémovou léčbu a 37,1 % absolvovalo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u dospělých s psoriázou v oblasti kštice ve studii UNLIMMITED-S v týdnu 16

Cílový paramater	**Risankizumab (n=51) n (%)**	**Placebo (n=54) n (%)**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
IGA kštice čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	31 (60,8)	7 (13,0)	47,0 [31,2; 62,8]
PSSI 75[b]	38 (74,5)	12 (22,2)	52,9 [37,5; 68,3]
PSSI 90[c]	27 (52,9)	7 (13,0)	39,8 [24,4; 55,2]
PSSI 100[d]	23 (45,1)	7 (13,0)	31,2 [15,4; 46,9]
Průměrná změna PSS oproti výchozímu stavu	n=44 -6,0	n=49 -1,0	-5,0 [-6,6; -3,3]

Všechna srovnání dosáhla p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)
[a] Primární cílový parametr
[b] Dosaženo ≥ 75% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu
[c] Dosaženo ≥ 90% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu
[d] Dosaženo 100% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu

Větší podíl subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl skóre IGA pro oblast kštice 0 v týdnu 16 (41,2 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Odpovědi v rámci numerické hodnotící škály (*Numeric rating scale*, NRS) pro svědění v oblasti kštice, definované jako zlepšení (snížení) NRS pro svědění v oblasti kštice o ≥ 4 body oproti výchozímu stavu u subjektů s výchozím skóre ≥ 4 bylo v týdnu 16 dosaženo u většího podílu subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem (50,0 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Větší podíl subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl v týdnu 16 skóre DLQI 0 nebo 1 (žádný dopad na kvalitu života související se zdravím) (47,1 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Oblast genitálií (UNLIMMITED-G)

Do studie UNLIMMITED-G bylo zařazeno 109 subjektů. Postižení BSA ve výchozím stavu bylo ≥ 10 % u 63,3 % subjektů a < 10 % u 36,7 % subjektů. Průměrné postižení BSA ve výchozím stavu bylo 17,2 %. Ve výchozím stavu mělo 80,7 % subjektů sPGA = 3 a 19,3 % mělo sPGA = 4.

Ve výchozím stavu bylo 61,5 % subjektů bez předchozí systémové léčby (včetně nebiologické a biologické), 2,8 % subjektů bylo dříve léčeno fototerapií, 16,5 % absolvovalo předchozí nebiologickou systémovou léčbu a 25,7 % absolvovalo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky pro primární a všechny sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti u dospělých s genitální psoriázou ve studii UNLIMMITED-G v týdnu 16

Cílový parametr	**Risankizumab (n=55) n (%)**	**Placebo (n=54) n (%)**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
sPGA-G čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	38 (69,1)	7 (13,0)	57,0 [42,3; 71,7]
sPGA-G čistá (0)	28 (50,9)	3 (5,6)	46,7 [32,6; 60,8]
DLQI 0 nebo 1[b]	33 (60,0)	2 (3,7)	56,5 [43,0; 70,0]
Snížení GPI-NRS o ≥ 4 body oproti výchozímu stavu[c]	n=41 20 (48,8)	n=45 3 (6,7)	43,0 [26,6; 59,3]
Položka 2 dotazníku GenPs-SFQ skóre 0 (nikdy) nebo 1 (ojediněle)[d,e]	n=31 22 (71,0)	n=32 7 (21,9)	46,1 [26,7; 65,6]

Všechna srovnání dosáhla p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)
[a] Primární cílový parametr
[b] Celkové skóre DLQI 0 nebo 1 znamená, že stav pokožky nemá žádný vliv na kvalitu života související se zdravím
[c] Zlepšení závažnosti svědění v oblasti genitálií měřeno jako snížení alespoň o 4 body na 11bodové numerické hodnotící škále (NRS) pro svědění u genitální psoriázy (*Genital Psoriasis Itch,* GPI) ze škály pro hodnocení příznaků genitální psoriázy (*Genital Psoriasis Symptom Scale,* GPSS) u subjektů s výchozím skóre ≥ 4
[d]Položka 2 dotazníku hodnotícího vliv genitální psoriázy na frekvenci sexuální aktivity (*Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire*, GenPs-SFQ) měří pacientem vnímaný vliv genitální psoriázy na sexuální zdraví z hlediska frekvence sexuální aktivity (pohlavní styk nebo jiné aktivity) v uplynulém týdnu (za použití škály od 0 do 4, kde vyšší skóre znamená větší omezení)
[e] U subjektů s výchozím skóre ≥ 2

Subjekty léčené risankizumabem dosáhly většího snížení závažnosti příznaků psoriázy v oblasti genitálií (svědění, bolest, nepříjemné pocity, píchání, pálení, zarudnutí, šupinatění a popraskání) oproti výchozímu stavu, měřeno jako GPSS v týdnu 16 v porovnání s placebem. Změny celkového skóre GPSS v týdnu 16 oproti výchozímu stavu s risankizumabem v porovnání s placebem byly -26,5 a -1,0, v uvedeném pořadí.

Větší podíl subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl alespoň 2bodového snížení v celkovém hodnocení genitální psoriázy pacientem (*Patient's Global Assessment of Genital Psoriasis*, PatGA-Genital), a to u pacientů s výchozím skóre ≥ 2 (71,7 % vs. 22,9 %, v uvedeném pořadí).

Bezpečnostní profil risankizumabu ve studiích UNLIMMITED-S a UNLIMMITED-G byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným v předchozích studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Psoriatická artritida

Bylo prokázáno, že risankizumab zlepšil u dospělých s aktivní psoriatickou artritidou (PsA) známky a příznaky onemocnění, fyzickou funkci, kvalitu života související se zdravím a podíl pacientů bez radiologické progrese.

Bezpečnost a účinnost risankizumabu byla hodnocena u 1 407 pacientů s aktivní PsA ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (964 ve studii KEEPSAKE1 a 443 ve studii KEEPSAKE2).

Pacienti v těchto studiích měli ve výchozím stavu diagnostikovanou PsA po dobu nejméně 6 měsíců na základě klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR), zahrnujících medián trvání PsA 4,9 let při zahájení studie, ≥ 5 citlivých kloubů a ≥ 5 oteklých kloubů a aktivní ložiskovou psoriázu nebo nehtovou psoriázu. Z toho 55,9 % pacientů mělo ≥ 3 % BSA s aktivní ložiskovou psoriázou. Celkem 63,4 % pacientů mělo entezitidu a 27,9 % pacientů daktylitidu. Ve studii KEEPSAKE1, která dále hodnotila nehtovou psoriázu, mělo 67,3 % pacientů nehtovou psoriázu.

V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupiny léčené risankizumabem 150 mg nebo s placebem v týdnu 0, 4 a 16. Od týdne 28 dostávali všichni pacienti risankizumab každých 12 týdnů.

Ve studii KEEPSAKE1 všichni pacienti vykazovali nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na předchozí nebiologickou léčbu DMARD a dosud nebyli léčeni biologickými léky. Ve studii KEEPSAKE2 vykazovalo 53,5 % pacientů nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na předchozí nebiologickou léčbu DMARD a 46,5 % pacientů vykazovalo nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na předchozí biologickou léčbu.

V obou studiích podstupovalo 59,6 % pacientů souběžnou léčbu methotrexátem (MTX), celkem 11,6 % souběžnou léčbu nebiologickými DMARD jinými než MTX a 28,9 % dostávalo samotný risankizumab.

<u>Klinická odpověď</u>

Léčba risankizumabem vedla v týdnu 24 k významnému zlepšení měřených parametrů aktivity onemocnění v porovnání s placebem. V obou studiích byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 dle Amerického sdružení revmatologů (American College of Rheumatolog, ACR) v týdnu 24. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti ve studii KEEPSAKE1 a KEEPSAKE2

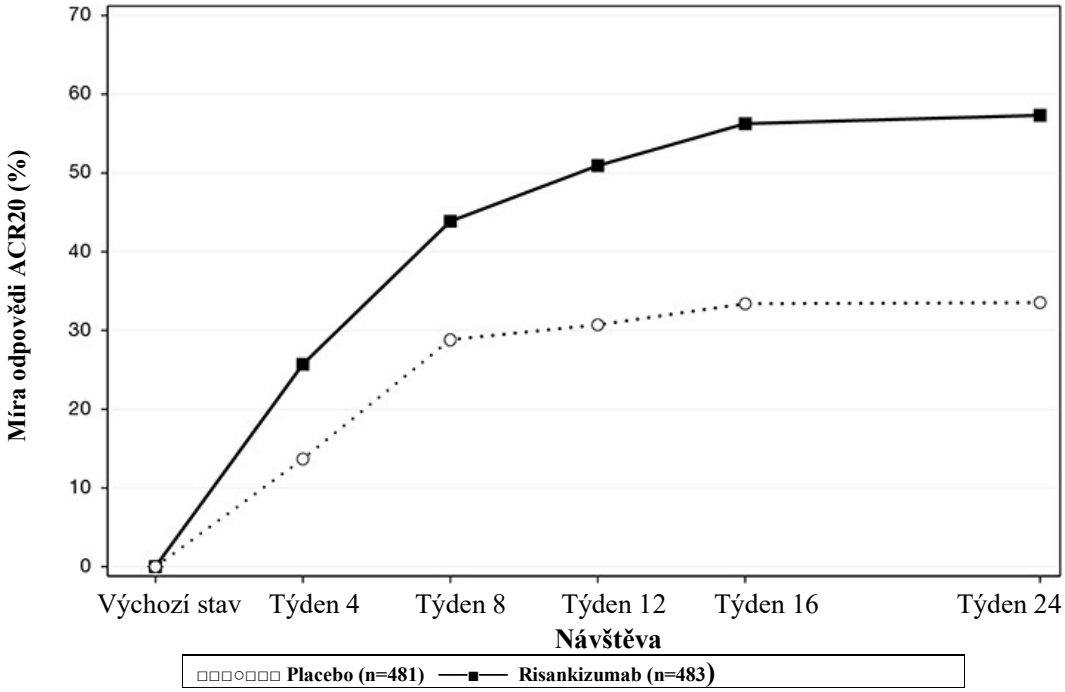
	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
Cílový parametr	**Placebo n=481** n (%)	**Risankizumab n=483** n (%)	**Placebo n=219** n (%)	**Risankizumab n=224** n (%)
Odpověď ACR20				
Týden 16	161 (33,4)	272 (56,3)[a]	55 (25,3)	108 (48,3)[a]
Týden 24	161 (33,5)	277 (57,3)[a]	58 (26,5)	115 (51,3)[a]
Týden 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
Odpověď ACR50				
Týden 24	54 (11,3)	162 (33,4)[b]	20 (9,3)	59 (26,3)[b]
Týden 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Odpověď ACR70				
Týden 24	23 (4,7)	74 (15,3)[b]	13 (5,9)	27 (12,0)[c]
Týden 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Vymizení entezitidy (LEI = 0)				
Týden 24*	156/448 (34,8)[d]	215/444 (48,4)[a, d]	-	-
Týden 52*	-	244/393 (62,1)[d]	-	-
Vymizení daktylitidy (LDI = 0)				
Týden 24*	104/204 (51,0)[e]	128/188 (68,1)[a, e]	-	-
Týden 52*	-	143/171 (83,6)[e]	-	-
Dosažení minimální aktivity onemocnění (MDA)				
Týden 24	49 (10,2)	121 (25,0)[a]	25 (11,4)	57 (25,6)[a]
Týden 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)

* údaje jsou zobrazeny u dostupných pacientů ve formátu pozorovaného n (%)
[a)] Porovnání risankizumabu oproti placebu s $p \leq 0{,}001$ s kontrolou multiplicity.
[b)] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0{,}001$.
[c)] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0{,}05$.
[d)] Shrnuto na základě souhrnných údajů ze studie KEEPSAKE1 a KEEPSAKE2 u pacientů s výchozím LEI > 0.
[e)] Shrnuto na základě souhrnných údajů ze studie KEEPSAKE1 a KEEPSAKE2 u pacientů s výchozím LDI > 0.

Odpověď v čase

Ve studii KEEPSAKE1 byla v porovnání s placebem již v týdnu 4 ve skupině léčené risankizumabem pozorována vyšší míra odpovědi ACR20 (25,7 %), přičemž rozdíl ve výsledcích léčby v čase do týdne 24 nadále rostl (obrázek 5).

Obrázek 5. Procento pacientů ve studii KEEPSAKE1 dosahujících odpovědi ACR20 až do týdne 24



Ve studii KEEPSAKE2 byla již v týdnu 4 u 19,6 % pacientů léčených risankizumabem pozorována vyšší míra odpovědi ACR20 než u placeba.

Odpovědi pozorované ve skupinách léčených risankizumabem byly podobné bez ohledu na současné podávání nebiologických DMARD, počet předchozích terapií nebiologickými DMARD, věk, pohlaví, rasu a BMI. Ve studii KEEPSAKE2 byly pozorovány odpovědi bez ohledu na předchozí biologickou léčbu.

Bezpečnostní profil risankizumabu při léčbě trvající až 52 týdnů byl shodný s profilem pozorovaným až do týdne 24.

V obou studiích byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle modifikovaných kritérií odpovědi PsA (PsA Response Criteria, PsARC) v týdnu 24, vyšší u pacientů léčených risankizumabem než u pacientů s placebem. Pacienti léčení risankizumabem navíc v týdnu 24 dosáhli zlepšení skóre aktivity onemocnění (28 kloubů) za použití CRP (Disease Activity Score, DAS28-CRP) v porovnání s placebem. Zlepšení PsARC a DAS28-CRP bylo pozorováno až do týdne 52.

Léčba risankizumabem vedla ke zlepšení jednotlivých složek ACR, dotazníku k posouzení funkčních schopností (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), hodnocení bolesti a C-reaktivního proteinu s vysokou citlivostí (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) v porovnání s placebem.

Léčba risankizumabem vedla ke statisticky významnému zlepšení kožních projevů psoriázy u pacientů s PsA.

Léčba risankizumabem ve studii KEEPSAKE1 vedla u pacientů s nehtovou psoriázou ve výchozím stavu (67,3 %) ke statisticky významnému zlepšení skóre v modifikovaném indexu závažnosti nehtové psoriázy (modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI) a v 5bodovém celkovém hodnocení nehtové psoriázy lékařem (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F). Toto zlepšení bylo pozorováno až do týdne 52 (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u nehtové psoriázy ve studii KEEPSAKE1

	Placebo n=338	Risankizumab n=309
Změna mNAPSI oproti výchozímu stavu[a]		
Týden 24	-5,57	-9,76[b]
Týden 52	-	-13,64
Změna PGA-F oproti výchozímu stavu[a]		
Týden 24	-0,4	-0,8[b]
Týden 52	-	-1,2
PGA-F s úplným vymizením/minimálním zlepšením a zlepšením o ≥ 2 stupně[c]		
Týden 24, n (%)	30 (15,9)	71 (37,8)[d]
Týden 52, n (%)	-	105 (58,0)

[a)] Shrnuto u pacientů s výchozí nehtovou psoriázou (placebo: n=338; risankizumab: n=309; v týdnu 52 pro mNAPSI počet pozorovaných pacientů s risankizumabem n=290, pro PGA-F počet pozorovaných pacientů s risankizumabem n=291).
[b)] Porovnání risankizumabu oproti placebu s p ≤ 0,001 s kontrolou multiplicity.
[c)] Shrnuto u pacientů s nehtovou psoriázou a celkovým skóre globálního hodnocení PGA-F „mírná“, „středně těžká“ nebo „těžká“ ve výchozím stavu (placebo: n=190; risankizumab: n=188, počet pozorovaných pacientů s risankizumabem v týdnu 52: n=181).
[d)] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální p ≤ 0,001.

Radiografická odpověď

Ve studii KEEPSAKE1 byla inhibice progrese strukturálního poškození měřena radiograficky a vyjádřena jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (modified Total Sharp Score, mTSS) v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem. Skóre mTSS bylo v případě PsA modifikováno přidáním distálních interfalangeálních kloubů (DIP) ruky. V týdnu 24 nebyla průměrná progrese strukturálního poškození při léčbě risankizumabem (průměrné mTSS 0,23) v porovnání s placebem (průměrné mTSS 0,32) statisticky významná. V týdnu 24 byl podíl pacientů bez radiografické progrese (definované jako změna mTSS ≤ 0 oproti výchozímu stavu) vyšší při léčbě risankizumabem (92,4 %) v porovnání s placebem (87,7 %). Tato odpověď byla pozorována až do týdne 52.

Fyzická funkce a kvalita života související se zdravím

V obou studiích vykázali pacienti léčení risankizumabem v porovnání s výchozím stavem statisticky významné zlepšení fyzické funkce hodnocené pomocí dotazníku HAQ-DI v týdnu 24 (KEEPSAKE1 (-0,31) oproti placebu (-0,11) (p ≤ 0,001)), (KEEPSAKE2 (-0,22) oproti placebu (-0,05) (p ≤ 0,001)). V týdnu 24 dosáhl ve skupině s risankizumabem vyšší podíl pacientů klinicky významného snížení skóre HAQ-DI nejméně o 0,35 oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem. Zlepšení fyzické funkce bylo pozorováno až do týdne 52.

V obou studiích vykázali pacienti léčení risankizumabem významné zlepšení souhrnných skóre složek Stručného dotazníku k hodnocení kvality života (SF-36 V2) a dotazníku pro funkční hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT-hodnocení únavy) v týdnu 24 v porovnání s placebem, přičemž zlepšení bylo pozorováno až do týdne 52.

Ve výchozím stavu byla psoriatická spondylitida hlášena u 19,6 % (7,9 % diagnostikovaných při rentgenovém vyšetření nebo vyšetření MR) pacientů ve studii KEEPSAKE1 a 19,6 % (5 % diagnostikovaných při rentgenovém vyšetření nebo vyšetření MR) pacientů ve studii KEEPSAKE2. Pacienti s klinicky prokázanou psoriatickou spondylitidou, kteří byli léčení risankizumabem, vykázali v týdnu 24 oproti výchozímu stavu zlepšení skóre dotazníku aktivity onemocnění u ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) v porovnání s placebem. Zlepšení bylo pozorováno až do týdne 52. K dispozici nejsou dostatečné důkazy týkající účinnosti risankizumabu u pacientů s ankylozující spondylitidou potvrzenou při rentgenovém vyšetření nebo vyšetření MR, jako je psoriatická artropatie, z důvodu malého počtu hodnocených pacientů.

Pediatrická populace

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika risankizumabu byly hodnoceny u celkem 137 pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let v rámci čtyřdílné studie (OptIMMize-1), do které bylo zařazeno 12, 82, 13 a 30 pacientů v částech 1, 2, 3, resp. 4. Pacienti, kteří tuto studii dokončili, měli možnost zapojit se do otevřené prodloužené studie OptIMMize-2.

OptIMMize-1

Část 2 byla randomizovaná, s účinností hodnocenou zaslepeným hodnotitelem, aktivní léčbou kontrolovaná kohorta, která zahrnovala pediatrické pacienty ve věku od 12 let do méně než 18 let. Část 4 byla jednoramenná otevřená kohorta, která zahrnovala pediatrické pacienty ve věku od 6 let do méně než 12 let. Zařazení pacienti měli středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu definovanou jako postižení ≥ 10 % povrchu těla se skóre sPGA ≥ 3 nebo skóre PASI ≥ 12.

V částech 2 a 4 byl pacientům s tělesnou hmotností ≥ 40 kg podáván risankizumab v dávce 150 mg a pacientům s tělesnou hmotností < 40 kg byl podáván risankizumab v dávce 55 mg v týdnu 0, týdnu 4 a poté každých 12 týdnů. Koprimárními cílovými parametry byly sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1) a PASI 75 v týdnu 16.

V části 2 měli pacienti medián výchozího skóre PASI 15,7 a medián BSA 18,0 %. Celkem 3,7 % pacientů již dříve podstoupilo biologickou léčbu. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání risankizumabu (n=54) nebo ustekinumabu (n=28). Pacientům randomizovaným do skupiny s ustekinumabem bylo v týdnu 0 a týdnu 4 podáváno 0,75 mg/kg (u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg); 45 mg (u pacientů s tělesnou hmotností 60 až < 100 kg) nebo 90 mg (u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 100 kg). V týdnu 16 byli pacienti s ustekinumabem převedeni na risankizumab, který jim byl podáván každých 12 týdnů. Délka léčby byla až 68 týdnů.

V části 4 měli pacienti medián výchozího skóre PASI 14,7 a medián BSA 14,5 %. Celkem 3,3 % pacientů podstoupilo předtím biologickou léčbu. Délka léčby byla 52 týdnů.

Výsledky účinnosti založené na deskriptivní statistice ve studii OptIMMize-1 v týdnu 16 od zahájení léčby jsou uvedeny níže (viz tabulka 11).

Tabulka 11. Výsledky účinnosti ve studii OptIMMize-1 v týdnu 16

	Část 2		**Část 4**
	Risankizumab (n=54) n (%)	**Ustekinumab (n=28) n (%)**	**Risankizumab (n=30) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	43 (79,6)	21 (75,0)	27 (90,0)
PASI 75 [a]	46 (85,2)	24 (85,7)	26 (86,7)
PASI 90	35 (64,8)	17 (60,7)	23 (76,7)
PASI 100	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
sPGA čistá (0)	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
[a] Koprimární cílové parametry			

Účinnost byla udržena až do 52. týdne, jak vyplývá z hodnocení cílových parametrů uvedených v tabulce 11.

V části 2 byli pacienti, kterým byl původně podáván risankizumab a kteří dosáhli sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 16, znovu randomizováni tak, aby pokračovali v léčbě risankizumabem každých 12 týdnů až do týdne 52 (n=22), nebo byli z léčby vyřazeni (n=21). V týdnu 52 si 95,5 % (21/22)

pacientů pokračujících v léčbě risankizumabem udrželo sPGA čistá nebo téměř čistá ve srovnání s 42,9 % (9/21) u pacientů, u nichž byla léčba risankizumabem ukončena.

V části 2 byla hlášena zlepšení ve srovnání s výchozími hodnotami v oblasti kvality života související se zdravím u pacientů léčených risankizumabem a ustekinumabem; hodnoceno pomocí skóre pediatrického dermatologického indexu kvality života (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI): -7,4, resp. -6,8 v týdnu 16 od zahájení léčby.

V části 2, u pacientů s výchozím skóre svědění alespoň 4 body, 64,9 % (24/37) pacientů léčených risankizumabem a 57,1 % (8/14) pacientů léčených ustekinumabem zaznamenalo zlepšení svědění v týdnu 16 od zahájení léčby; hodnoceno jako snížení alespoň o 4 body od výchozí hodnoty na 11bodové numerické škále svědění.

OptIMMize-2

V rámci studie OptIMMize-2 byly hodnoceny dlouhodobá účinnost, bezpečnost a snášenlivost risankizumabu v dávce 150 mg nebo 55 mg (v závislosti na tělesné hmotnosti) podávaného každých 12 týdnů 129 pediatrickým pacientům ve věku od 6 let do méně než 18 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří dokončili účast ve studii OptIMMize-1. Ve studii OptIMMize-2 byla u 36 pacientů, kteří pokračovali v léčbě risankizumabem až do týdne 108, udržena míra odpovědi pro PASI 75/90/100 a sPGA čistá nebo téměř čistá.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skyrizi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě psoriatické artritidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika risankizumabu byla u pacientů s ložiskovou psoriázou a pacientů s psoriatickou artritidou podobná.

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávce v rozmezí dávek 18 až 300 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 200 mg a 0,01 až 5 mg/kg podaných intravenózně.

Po subkutánním podání risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy mezi 3–14 dny po podání s odhadovanou absolutní biologickou dostupností 89 %. Při podání dávky 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a každých dalších 12 týdnů jsou odhadované maximální a minimální plazmatické koncentrace při ustáleném stavu 12, resp. 2 µg/ml.

Mezi jednou injekcí risankizumabu 150 mg a dvěma injekcemi risankizumabu 75 mg v předplněné injekční stříkačce byla prokázána bioekvivalence. Bioekvivalence byla prokázána také mezi předplněnou injekční stříkačkou a předplněným perem s risankizumabem 150 mg.

Distribuce

Průměrný (± směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (± 2,7) l, což naznačuje, že distribuce risankizumabu je primárně omezena na vaskulární a intersticiální prostory.

Biotransformace

Terapeutické IgG monoklonální protilátky jsou typicky degradovány na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických procesů stejným způsobem jako endogenní IgG. Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná (± směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (± 0,1) l/den ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. Průměrný terminální biologický poločas risankizumabu se pohyboval od 28 do 29 dnů ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou.

Nepředpokládá se, že risankizumab jako IgG1 monoklonální protilátka bude filtrován glomerulární filtrací v ledvinách nebo vylučován jako intaktní molekula močí.

Linearita/nelinearita

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšeními systémové expozice přibližně úměrnými dávce (C_{max} a AUC) v hodnocených rozmezích dávky 18 až 300 mg nebo 0,25 až 1 mg/kg při subkutánním podání u zdravých jedinců nebo pacientů s psoriázou.

Interakce

Byla provedena studie interakcí u pacientů s ložiskovou psoriázou s cílem posoudit účinek opakovaného podávání risankizumabu na farmakokinetiku substrátů citlivých na cytochrom P450 (CYP). Expozice kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), metoprololu (substrát CYP2D6) a midazolamu (substrát CYP3A) po léčbě risankizumabem byla srovnatelná s jejich expozicemi před léčbou risankizumabem, což neukazuje na žádné klinicky významné interakce prostřednictvím těchto enzymů.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že expozice risankizumabu nebyla během klinických studií ovlivněna souběžnou léčbou, kterou podstupují někteří pacienti s ložiskovou psoriázou nebo psoriatickou artritidou.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Expozice risankizumabu u pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let s ložiskovou psoriázou byla podobná jako u dospělých. Při doporučených dávkovacích režimech hodnocených u těchto pacientů byly odhadované mediány maximální a minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu 15,7 a 2,3 µg/ml u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg a 11,1 a 1,6 µg/ml u pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg.

Starší pacienti

Z 2 234 pacientů s ložiskovou psoriázou exponovaných risankizumabu bylo 243 ve věku 65 let nebo starších a 24 ve věku 75 let nebo starších. Z 1 542 pacientů s psoriatickou artritidou léčených risankizumabem bylo 246 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 34 pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších. Mezi staršími a mladšími pacienty, kteří dostávali risankizumab, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici risankizumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku risankizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly sérové hladiny kreatininu, clearance kreatininu nebo markery hepatálních funkcí (ALT/AST/bilirubin) významný dopad na clearance risankizumabu u pacientů s ložiskovou psoriázou nebo psoriatickou artritidou.

Jako IgG1 monoklonální protilátka je risankizumab eliminován hlavně intracelulárním katabolismem a neočekává se, že bude metabolizován enzymy hepatálního cytochromu P450 nebo že bude vylučován ledvinami.

Tělesná hmotnost

Clearance risankizumabu a distribuční objem se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, což může vést ke snížení účinnosti u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (> 130 kg). Tato pozorování jsou nicméně založena na omezeném počtu pacientů. V současné době se u dospělých pacientů nedoporučuje žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví nebo rasa

Clearance risankizumabu nebyla významně ovlivněna pohlavím nebo rasou u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou nebo psoriatickou artritidou. V klinické farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici risankizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, včetně farmakologických hodnocení bezpečnosti, a rozšířených pre- a postnatálních studií vývojové toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (což vedlo k expozicím odpovídajícím přibližně 70násobku klinické expozice při maximální doporučené dávce u člověka [MRHD]).

Studie mutagenity a karcinogenity nebyly u risankizumabu provedeny. V 26týdenní studii chronické toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (přibližně 70násobek klinické expozice při MRHD) nebyly pozorovány žádné pre-neoplastické nebo neoplastické změny a nebyla zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita nebo kardiovaskulární účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová 98%
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero nebo předplněnou injekční stříkačku/předplněné injekční stříkačky ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Skyrizi předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě maximálně do 25 °C) po dobu až 24 hodin v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněná skleněná injekční stříkačka zabudovaná v předplněném peru s automatickým pouzdrem jehly.

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná skleněná injekční stříkačka s pevnou jehlou a krytem jehly zabudovanými v automatickém chrániči jehly.

Přípravek Skyrizi 150 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněné pero nebo 1 předplněnou injekční stříkačku.

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná skleněná injekční stříkačka s pevnou jehlou a krytem jehly zabudovanými v automatickém chrániči jehly.

Přípravek Skyrizi 75 mg je dostupný v baleních obsahujících 2 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Před podáním injekce mají pacienti vyjmout krabičku z chladničky a nechat ji dosáhnout pokojové teploty mimo přímé sluneční záření (30 až 90 minut), aniž by bylo předplněné pero vyjmuto z krabičky.

Roztok má být bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Skyrizi 150 mg a 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Před podáním injekce mohou pacienti vyjmout krabičku z chladničky a nechat ji dosáhnout pokojové teploty mimo přímé sluneční záření (15 až 30 minut), aniž by byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z krabičky.

Roztok má být bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Pro plnou dávku 150 mg mají být podány dvě 75mg předplněné injekční stříkačky.

Obecná zvláštní opatření

Před použitím je doporučeno vizuálně zkontrolovat každé předplněné pero nebo každou předplněnou injekční stříkačku. Roztok může obsahovat několik průhledných až bílých částic, které jsou součástí přípravku. Přípravek Skyrizi nemá být používán, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice. Předplněným perem nebo předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Podrobný návod k použití je k dispozici v příbalové informaci.

Každé předplněné pero nebo každá předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/19/1361/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 55 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 55 mg risankizumabu v 0,37 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná v ovariálních buňkách čínských křečíků za použití technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,07 mg polysorbátu 20 v jedné 55mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určený pro použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je přípravek Skyrizi indikován.

Dávkování

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (ve věku od 6 let do méně než 18 let)

Doporučená dávka u pediatrických pacientů je založena na tělesné hmotnosti (tabulka 1) a podává se ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů.

Tabulka 1. Doporučená dávka při léčbě ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost v době podání dávky	Doporučená dávka
< 40 kg	55 mg (podáno jako jedna 55mg injekce v předplněné injekční stříkačce)
≥ 40 kg	150 mg (podáno jako dvě 75mg injekce v předplněných injekčních stříkačkách nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce)*

* Pro dávkování u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností alespoň 40 kg viz SmPC pro Skyrizi 150 mg v předplněném peru, 150 mg v předplněné injekční stříkačce a 75 mg v předplněné injekční stříkačce.

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovědi po 16 týdnech léčby, má být u výše uvedené indikace zváženo ukončení léčby. U některých pacientů s ložiskovou psoriázou s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených intervalech.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku risankizumabu. Obecně se neočekává, že tyto stavy budou mít významný dopad na farmakokinetiku monoklonálních protilátek, a proto úprava dávkování není považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití risankizumabu u dětí ve věku do 6 let v indikaci středně těžké až těžké ložiskové psoriázy není relevantní.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Skyrizi se podává subkutánní injekcí.

Injekce se má podat do stehna nebo břicha. Pacienti nemají injekce aplikovat do oblastí, kde je kůže tenká, s podlitinami, erytematózní, s induracemi nebo kde jsou ložiska psoriázy.

Pacienti si mohou přípravek Skyrizi aplikovat sami po proškolení v technice podávání subkutánní injekce. U dětí a dospívajících ve věku od 10 let do méně než 18 let se doporučuje, aby byl přípravek Skyrizi podáván dospělou osobou nebo pod jejím dohledem. U dětí ve věku od 6 let do méně než 10 let má být přípravek Skyrizi podáván dospělou osobou. Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním přípravku přečetli „Návod k použití“, který je uvedený v příbalové informaci.

Podávání přípravku Skyrizi do horní vnější části paže smí provádět pouze zdravotnický pracovník nebo pečovatel.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Risankizumab může zvyšovat riziko infekce.

U pacientů s chronickým infekčním onemocněním, anamnézou recidivující infekce nebo známými rizikovými faktory pro infekci má být risankizumab používán s opatrností. Léčba risankizumabem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena.

Pacienti léčení risankizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, má být pacient pečlivě sledován a risankizumab nemá být podáván do vymizení příznaků infekčního onemocnění.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

Očkování

Před zahájením léčby risankizumabem má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti léčení risankizumabem nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Při používání risankizumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,07 mg polysorbátu 20 v jedné 55mg dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léčivé přípravky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Současně podávaná imunosupresivní léčba nebo fototerapie

Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků nebo fototerapie, nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání risankizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Z bezpečnostních důvodů je preferováno risankizumab během těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se risankizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, přičemž brzy se koncentrace snižují; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

Fertilita

Účinek risankizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risankizumab nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích (13,0 % u psoriázy).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky risankizumabu z klinických studií (tabulka 2) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vychází z následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Tinea[b]
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy[c]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus Vyrážka Ekzém
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava[d] Reakce v místě injekce[e]

[a] Patří sem: infekce dýchacích cest (virové, bakteriální nebo nespecifikované), sinusitida (včetně akutní), rinitida, nazofaryngitida, faryngitida (včetně virové), tonzilitida, laryngitida, tracheitida
[b] Patří sem: tinea nohou, třísel, těla, tinea versicolor, tinea rukou, onychomykóza, mykotická infekce kůže
[c] Patří sem: bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, bolest hlavy při sinusitidě
[d] Patří sem: únava, astenie
[e] Patří sem: podlitina v místě injekce, erytém, hematom, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce a zduření v místě injekce, indurace, vyrážka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Podíl infekcí v klinických studiích psoriázy byl 75,5 příhod na 100 pacientoroků a 4,3 příhod na 100 pacientoroků v klinických studiích psoriatické artritidy, včetně dlouhodobé expozice risankizumabu. Většina případů byla nezávažná a mírná až středně těžká a nevedla k přerušení léčby risankizumabem. Poměr závažných infekcí v klinických studiích psoriázy byl 1,7 příhod na 100 pacientoroků a 2,6 příhod na 100 pacientoroků v klinických studiích psoriatické artritidy (viz bod 4.4).

Imunogenita

U dospělých pacientů léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce po dobu až 52 týdnů v klinických studiích psoriázy byly detekovány protilátky proti risankizumabu a neutralizující protilátky u 24 % (263/1 079), resp. 14 % (150/1 079) hodnocených pacientů. U pacientů vystavených dlouhodobé léčbě risankizumabem v prodloužené studii byl profil imunogenity pozorovaný po dobu až 204 týdnů léčby konzistentní ve srovnání s prvními 52 týdny léčby.

U většiny dospělých pacientů s psoriázou nesouvisely protilátky proti risankizumabu, včetně neutralizujících protilátek, se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti. U několika pacientů (přibližně 1 %; 7/1 000 v týdnu 16 a 6/598 v týdnu 52) s vysokými titry protilátek (> 128) se klinická odpověď jevila jako snížená. Výskyt reakcí v místě injekčního vpichu je numericky vyšší ve skupinách pozitivních na protilátky proti léku ve srovnání se skupinami negativními na protilátky proti léku při krátkodobé léčbě (16 týdnů, 2,7 % vs. 1,3 %) a při dlouhodobé léčbě (52 týdnů: 5,0 % vs. 3,3 %). Reakce v místě injekčního vpichu byly všechny mírné až středně těžké, žádná nebyla závažná a žádná nevedla k přerušení léčby risankizumabem.

U pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce po dobu až 52 týdnů v klinické studii zaměřené na psoriázu byly protilátky proti léku vzniklé v průběhu léčby a neutralizující protilátky detekovány u 14,8 % (13/88), resp. u 2,3 % (2/88) hodnocených subjektů. Protilátky proti risankizumabu nebyly spojeny se změnami v klinické odpovědi nebo bezpečnosti; nicméně počet pacientů, u nichž byly protilátky proti risankizumabu pozitivní, je

příliš malý na to, aby bylo možné učinit definitivní závěry o dopadu na účinnost a bezpečnost risankizumabu.

V klinických studiích psoriatické artritidy byly u dospělých pacientů léčených risankizumabem v doporučené klinické dávce podávané po dobu až 28 týdnů zjištěny protilátky proti léku vznikající při léčbě u 12,1 % (79/652) hodnocených pacientů a neutralizující protilátky u 0 % (0/652) hodnocených pacientů. Protilátky proti risankizumabu nebyly u psoriatické artritidy spojovány se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti.

Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s psoriatickou artritidou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Pediatrická populace

Bezpečnost risankizumabu byla hodnocena ve čtyřdílné studii u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, která hodnotila bezpečnost po dobu až 52 týdnů u 137 pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou léčených risankizumabem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC18

Mechanismus účinku

Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje risankizumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii u pacientů s psoriázou byla po jednotlivých dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 v kůži. V psoriatických lézích byly také pozorovány snížení tloušťky epidermis, infiltrace zánětlivými buňkami a exprese markerů psoriázy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ložisková psoriáza u dospělých pacientů

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u 2 109 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE a IMMVENT). Zařazení pacienti byli ve věku 18 let a starší s ložiskovou psoriázou s postižením plochy tělesného povrchu (BSA) ≥ 10 %, statickým skóre globálního hodnocení lékařem (sPGA) ≥ 3 v celkovém hodnocení (tloušťka psoriatických lézí/indurace, erytém a tvorba šupin) psoriázy na škále závažnosti od 0 do 4, skóre PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii.

Celkově měli pacienti medián výchozího skóre PASI 17,8, medián BSA 20,0 % a medián výchozího skóre DLQI 13,0. Výchozí skóre sPGA bylo závažné u 19,3 % pacientů a středně těžké u 80,7 % pacientů. Celkem 9,8 % pacientů ve studii mělo v anamnéze diagnostikovanou psoriatickou artritidu.

Napříč studiemi bylo 30,9 % pacientů dosud neléčených jakoukoli systémovou léčbou (včetně nebiologické a biologické), 38,1 % absolvovalo předchozí fototerapii nebo fotochemoterapii, 48,3 % předchozí nebiologickou systémovou léčbu, 42,1 % předchozí biologickou léčbu a 23,7 % byl podán nejméně jeden anti-TNF alfa přípravek k léčbě psoriázy. Pacienti, kteří dokončili tyto studie a další studie fáze 2/3, měli možnost přihlásit se do otevřené rozšířené studie LIMMITLESS.

ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2

Do studií ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 bylo zařazeno 997 pacientů (598 randomizovaných do skupiny s risankizumabem 150 mg, 199 do skupiny s ustekinumabem 45 mg nebo 90 mg [podle výchozí tělesné hmotnosti] a 200 do skupiny s placebem). Pacienti dostávali léčbu v týdnu 0, v týdnu 4 a každých následujících 12 týdnů. Dva koprimární cílové parametry ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 byly podíly pacientů, kteří dosáhli 1) odpovědi PASI 90 a 2) skóre sPGA čistá nebo téměř čistá (sPGA 0 nebo 1) v týdnu 16 oproti placebu. Výsledky pro koprimární a další cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

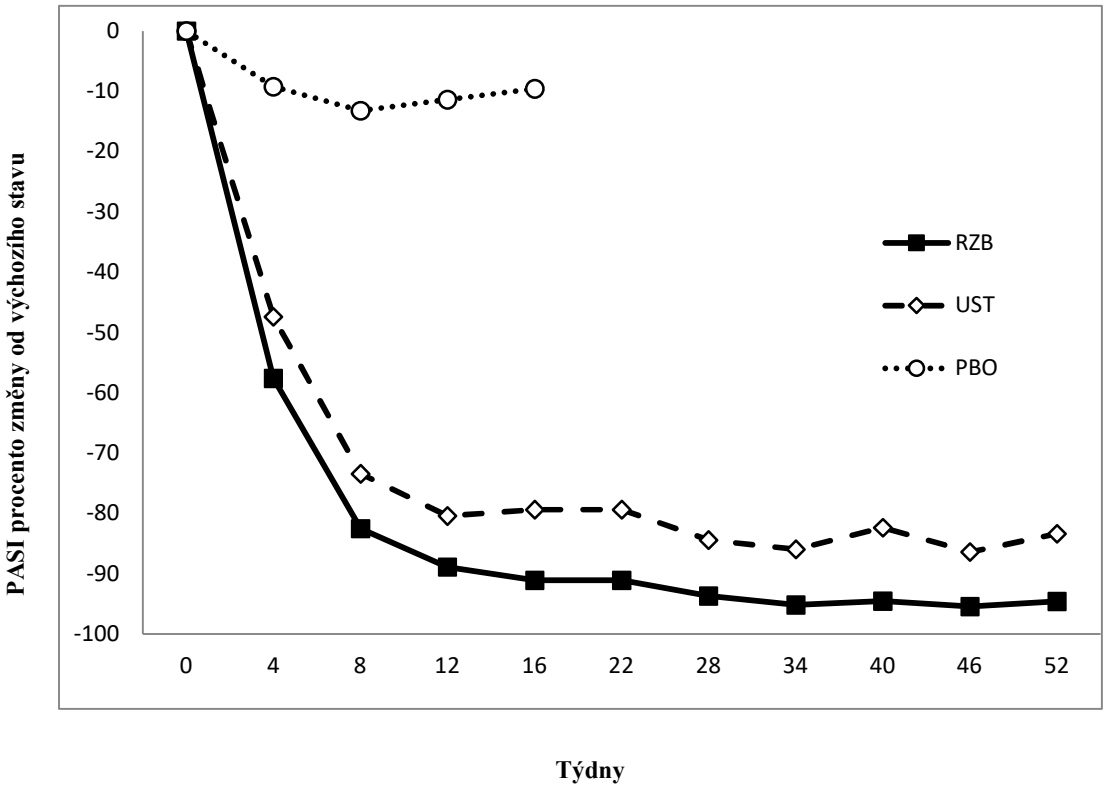
Tabulka 3: Výsledky týkající se účinnosti a kvality života u dospělých s ložiskovou psoriázou ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			**ULTIMMA-2**		
	Risankizumab (n=304) n (%)	**Ustekinumab (n=100) n (%)**	**Placebo (n=102) n (%)**	**Risankizumab (n=294) n (%)**	**Ustekinumab (n=99) n (%)**	**Placebo (n=98) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)						
Týden 16[a]	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Týden 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA čistá (0)						
Týden 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Týden 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Týden 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Týden 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Týden 16[a]	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)

Týden 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Týden 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Týden 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 nebo 1[b]						
Týden 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Týden 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (bez symptomů)[c]						
Týden 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Týden 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--

Všechna srovnání risankizumabu oproti ustekinumabu a placebu dosáhla p < 0,001, kromě PASI 75 v týdnu 52 ve studii ULTIMMA-2, kde p = 0,001
[a] Koprimární cílové parametry vs. placebo
[b] Žádný vliv na kvalitu života související se zdravím
[c] Psoriasis Symptom Scale (PSS) 0 znamená žádné symptomy bolesti, svědění, zarudnutí a pálení během posledních 24 hodin

Obrázek 1: Časový průběh průměrné procentuální změny od výchozího stavu v PASI ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2



RZB = risankizumab
UST = ustekinumab
PBO = placebo
p < 0,001 v každém časovém bodě

Sledování věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti ≤ 130 kg, výchozího skóre PASI, souběžné psoriatické artritidy, předchozí nebiologické systémové léčby, předchozí biologické léčby a předchozího selhání biologické léčby nezjistilo rozdíly v odpovědi na podávání risankizumabu mezi těmito podskupinami.

Zlepšení byla pozorována u psoriázy postihující kštici, nehty, dlaně a plosky v týdnu 16 a 52 u pacientů léčených risankizumabem.

Tabulka 4: Průměrné změny NAPSI, PPASI a PSSI od výchozího stavu

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**
NAPSI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=178; -9,0 (1,17)	n=56; 2,1 (1,86) ***	n=177; -7,5 (1,03)	n=49; 3,0 (1,76) ***	n=235; -7,5 (0,89)	n=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=95; -5,93 (0,324)	n=34; -3,17 (0,445) ***	n=86; -7,24 (0,558)	n=23; -3,74 (1,025) **	n=113; -7,39 (0,654)	n=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Změna v týdnu 16 (SE)	n=267; -17,6 (0,47)	n=92; -2,9 (0,69) ***	n=252; -18,4 (0,52)	n=83; -4,6 (0,82) ***	n=357; -20,1 (0,40)	n=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=178; -15,7 (0,94)	-	n=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=95; -6,16 (0,296)	-	n=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Změna v týdnu 52 (SE)	n=269; -17,9 (0,34)	-	n=259; -18,8 (0,24)	-	-	-

Index závažnosti nehtové psoriázy (NAPSI), index závažnosti palmoplantární psoriázy (PPASI), index závažnosti psoriázy kštice (PSSI) a standardní chyba (SE)
** $p < 0,01$ ve srovnání s risankizumabem
*** $p < 0,001$ ve srovnání s risankizumabem

Úzkost a deprese, dle měření škálou HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), se zlepšily ve skupině s risankizumabem v týdnu 16 ve srovnání s placebo skupinou.

Udržení odpovědi

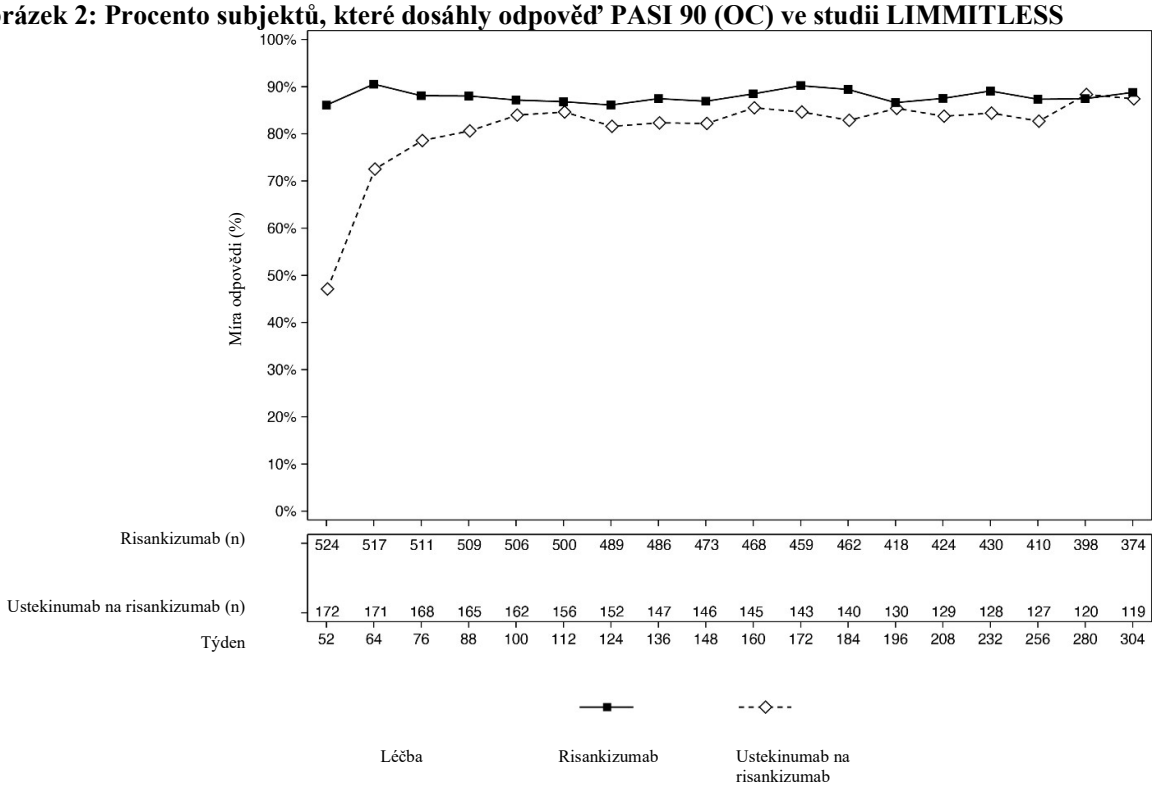
U pacientů užívajících risankizumab, kteří dosáhli PASI 100 v týdnu 16 v integrované analýze studií ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 a pokračovali v léčbě risankizumabem, si 79,8 % (206/258) pacientů udrželo odpověď PASI 100 v týdnu 52. U pacientů s odpovědí PASI 90 v týdnu 16 si odpověď v týdnu 52 udrželo 88,4 % pacientů (398/450).

Z celkového počtu pacientů, kterým byl podáván risankizumab ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2, byl 525 pacientům nadále podáván risankizumab každých 12 týdnů ve studii LIMMITLESS. Z nich 376 (71,6 %) dokončilo dalších 252 týdnů otevřené léčby. U subjektů, které zůstaly ve studii, se zlepšení dosažená risankizumabem v míře odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 52 udržela až do týdne 304.

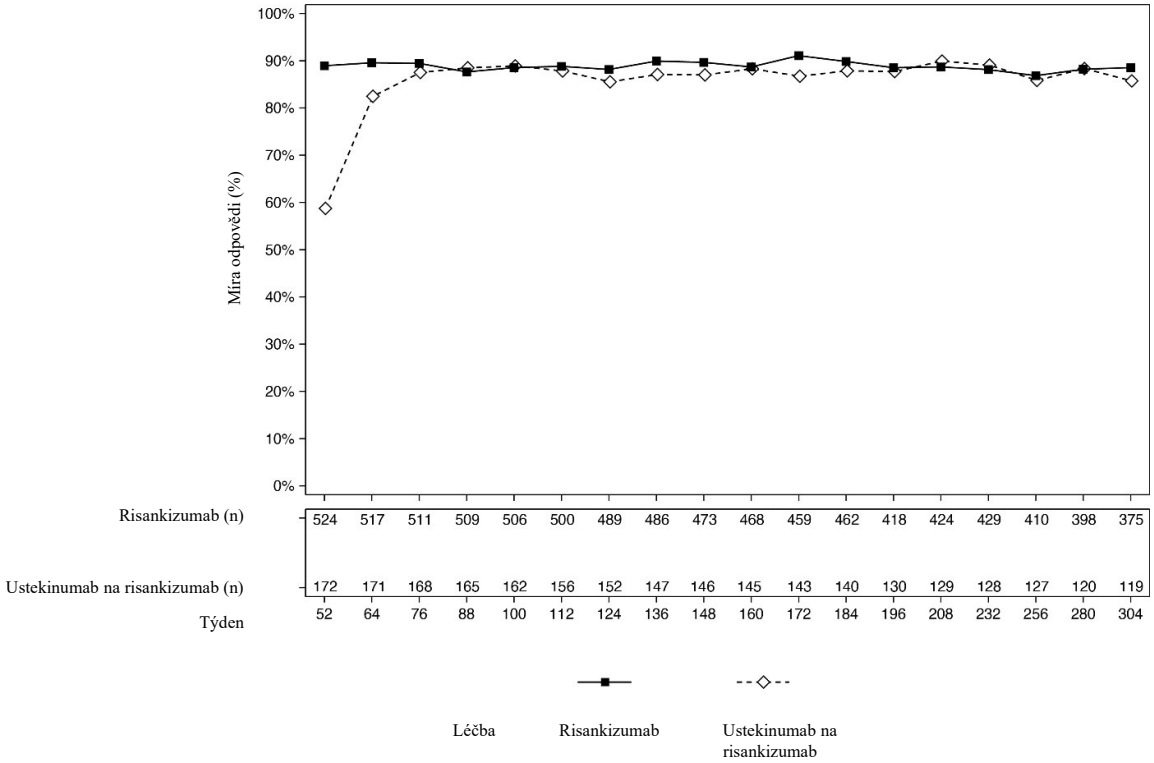
Z celkového počtu pacientů, kterým byl podáván ustekinumab ve studiích ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2, byl 172 pacientům podáván risankizumab každých 12 týdnů ve studii LIMMITLESS. Z nich 116 (67,4 %) studii dokončilo, včetně 252 týdnů otevřené léčby risankizumabem a sledování na konci studie. U subjektů, které zůstaly ve studii, se míry odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá zvýšily od týdne 52 do týdne 76 a dále se udržely až do týdne 304.

Obrázky 2 a 3 ukazují míru odpovědí PASI 90 a sPGA čistá nebo téměř čistá u subjektů, které dokončily 252 týdnů otevřené léčby ve studii LIMMITLESS.

Obrázek 2: Procento subjektů, které dosáhly odpověď PASI 90 (OC) ve studii LIMMITLESS



Obrázek 3: Procento subjektů, které dosáhly odpovědi sPGA čistá nebo téměř čistá do návštěvy (OC) ve studii LIMITLESS



Zlepšení v dermatologickém indexu kvality života (DLQI 0 nebo 1) byla udržena u pacientů, kteří byli průběžně léčeni risankizumabem až do týdne 304 v otevřeném prodloužení studie LIMMITLESS.

Bezpečnostní profil risankizumabu s expozicí více než 5 let byl konzistentní s profilem pozorovaným do 16 týdnů.

IMMHANCE

Do studie IMMHANCE bylo zařazeno 507 pacientů (407 randomizovaných do skupiny s risankizumabem 150 mg a 100 pacientů do skupiny s placebem). Pacienti dostávali léčbu v týdnu 0, v týdnu 4 a každých následujících 12 týdnů. Pacienti, kteří byli původně léčeni risankizumabem a měli sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 28, byli opakovaně randomizováni na pokračování léčby risankizumabem každých 12 týdnů až do týdne 88 (se sledováním 16 týdnů po poslední dávce risankizumabu) nebo u nich byla léčba vysazena.

V týdnu 16 byl risankizumab superiorní proti placebu v koprimárních cílových parametrech sPGA čistá nebo téměř čistá (83,5 % risankizumab vs. 7,0 % placebo) a PASI 90 (73,2 % risankizumab vs. 2,0 % placebo).

Z 31 pacientů ve studii IMMHANCE s latentní tuberkulózou (TB), kteří nepodstoupili profylaktickou léčbu během studie, se u žádného pacienta latentní tuberkulóza nereaktivovala v průměrné době sledování 55 týdnů při užívání risankizumabu.

Z pacientů, kteří měli ve studii IMMHANCE v týdnu 28 sPGA čistá nebo téměř čistá, si udrželo tuto odpověď ve 104. týdnu 81,1 % (90/111) pacientů opakovaně randomizovaných na pokračování léčby risankizumabem v porovnání se 7,1 % (16/225) pacientů, kteří byli opakovaně randomizováni na vysazení risankizumabu. Z těchto pacientů dosáhlo sPGA čistá ve 104. týdnu 63,1 % (70/111) pacientů, opakovaně randomizovaných na pokračování léčby risankizumabem, v porovnání s 2,2 % (5/225), kteří byli opakovaně randomizováni na vysazení risankizumabu.

Z pacientů, kteří dosáhli sPGA čistá nebo téměř čistá ve 28. týdnu a po vysazení risankizumabu se zhoršili na sPGA středně těžká nebo těžká, dosáhlo sPGA čistá nebo téměř čistá 83,7 % (128/153) po 16 týdnech opětovné léčby risankizumabem. Ztráta léčebné odpovědi sPGA čistá nebo téměř čistá byla pozorována 12 týdnů po vynechání dávky. Z pacientů, kteří byli opětovně randomizováni k vysazení léčby, došlo k relapsu u 80,9 % (182/225) a medián do relapsu byl 295 dní. Nebyly identifikovány žádné prediktory, které by předpovídaly čas do ztráty odpovědi nebo pravděpodobnost opětovného získání odpovědi na úrovni jednotlivých pacientů.

IMMVENT

Do studie IMMVENT bylo zařazeno 605 pacientů (301 randomizovaných do skupiny s risankizumabem a 304 do skupiny s adalimumabem). Pacienti randomizovaní do skupiny s risankizumabem dostávali 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a následně každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem dostávali 80 mg v týdnu 0, 40 mg v týdnu 1 a 40 mg každý druhý týden do týdne 15. Od týdne 16 pacienti, kteří dostávali adalimumab, pokračovali v léčbě nebo byli převedeni na jinou léčbu podle odpovědi:

- < PASI 50 byli převedeni na risankizumab
- PASI 50 až < PASI 90 byli opakovaně randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem, nebo do převedení na risankizumab
- PASI 90 pokračovali dále s adalimumabem.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti a kvality života v týdnu 16 u dospělých s ložiskovou psoriázou ve studii IMMVENT

	Risankizumab (n=301) n (%)	**Adalimumab (n=304) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá[a]	252 (83,7)	183 (60,2)

PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90[a]	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 nebo 1[b]	198 (65,8)	148 (48,7)
Všechna srovnání dosáhla p < 0,001 [a] Koprimární cílové parametry [b] Žádný vliv na kvalitu života související se zdravím		

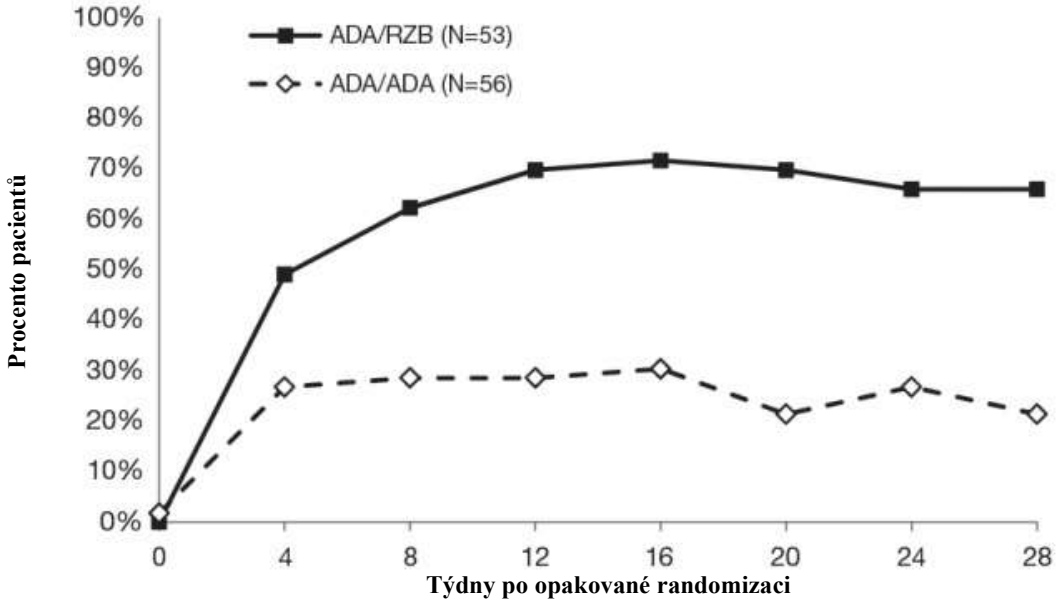
U pacientů, kteří měli PASI 50 až < PASI 90 při užívání adalimumabu v týdnu 16 a byli opakovaně randomizováni, byly zaznamenány rozdíly v dosažení PASI 90 mezi skupinou pacientů převedenou na risankizumab a skupinou pokračující v adalimumabu 4 týdny po opakované randomizaci (49,1 %, resp. 26,8 %).

Výsledky v týdnu 28 po opakované randomizaci jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 4.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 28 po opakované randomizaci ve studii IMMVENT

	Převedení na risankizumab (n=53) n (%)	**Pokračování na adalimumabu (n=56) n (%)**
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Všechna srovnání dosáhla p < 0,001		

Obrázek 4: Časový průběh PASI 90 po opakované randomizaci ve studii IMMVENT



ADA/ADA: pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem a dále léčení adalimumabem
ADA/RZB: pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem a převedení na risankizumab
p < 0,05 v týdnu 4 a p < 0,001 v každém časovém bodě počínaje týdnem 8

U 270 pacientů, kteří byli převedeni z adalimumabu na risankizumab bez washout periody, byl bezpečnostní profil risankizumabu podobný jako u pacientů, kteří zahájili léčbu risankizumabem po fázi washout periody po jakékoli předchozí systémové léčbě.

Ložisková psoriáza postihující kštici nebo oblast genitálií

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (UNLIMMITED), do které byly zařazeny subjekty ve věku

18 let a starší se středně těžkou až těžkou psoriázou kštice (UNLIMMITED-S), definovanou jako index závažnosti psoriázy kštice (*Psoriasis Scalp Severity Index,*PSSI*)* ≥ 12, celkové hodnocení pokožky hlavy vyšetřujícím lékařem (*Investigator Global Assessment*, IGA) ≥ 3 a ≥ 30% postižení kštice, nebo subjekty se středně těžkou až těžkou genitální psoriázou (UNLIMMITED-G), definovanou jako statické celkové hodnocení genitálu lékařem (*static Physician's Global Assessment of Genitalia*, sPGA-G) ≥ 3 ve výchozím stavu. Všechny subjekty měly ve výchozím stavu BSA ≥ 1 % a sPGA ≥ 3.

Ve studii UNLIMMITED byly subjekty randomizovány k subkutánnímu podání 150 mg risankizumabu nebo placeba v týdnech 0 a 4. Od týdne 16 všechny subjekty dostávaly 150 mg risankizumabu každých 12 týdnů až do poslední dávky v týdnu 40.

Oblast kštice (UNLIMMITED-S)

Do studie UNLIMMITED-S bylo zařazeno 105 subjektů. Postižení BSA ve výchozím stavu bylo ≥ 10 % u 61,9 % subjektů a < 10 % u 38,1 % subjektů. Průměrné postižení BSA ve výchozím stavu bylo 16,8 %. Ve výchozím stavu mělo 76,2 % subjektů sPGA = 3 a 23,8 % mělo sPGA = 4.

Ve výchozím stavu bylo 54,3 % subjektů bez předchozí systémové léčby (včetně nebiologické a biologické), 0 % subjektů bylo dříve léčeno fototerapií, 15,2 % absolvovalo předchozí nebiologickou systémovou léčbu a 37,1 % absolvovalo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u dospělých s psoriázou v oblasti kštice ve studii UNLIMMITED-S v týdnu 16

Cílový paramater	**Risankizumab (n=51) n (%)**	**Placebo (n=54) n (%)**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
IGA kštice čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	31 (60,8)	7 (13,0)	47,0 [31,2; 62,8]
PSSI 75[b]	38 (74,5)	12 (22,2)	52,9 [37,5; 68,3]
PSSI 90[c]	27 (52,9)	7 (13,0)	39,8 [24,4; 55,2]
PSSI 100[d]	23 (45,1)	7 (13,0)	31,2 [15,4; 46,9]
Průměrná změna PSS oproti výchozímu stavu	n=44 -6,0	n=49 -1,0	-5,0 [-6,6; -3,3]

Všechna srovnání dosáhla p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)
[a] Primární cílový parametr
[b] Dosaženo ≥ 75% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu
[c] Dosaženo ≥ 90% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu
[d] Dosaženo 100% zlepšení PSSI oproti výchozímu stavu

Větší podíl subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl skóre IGA pro oblast kštice 0 v týdnu 16 (41,2 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Odpovědi v rámci numerické hodnotící škály (*Numeric rating scale*, NRS) pro svědění v oblasti kštice, definované jako zlepšení (snížení) NRS pro svědění v oblasti kštice o ≥ 4 body oproti výchozímu stavu u subjektů s výchozím skóre ≥ 4 bylo v týdnu 16 dosaženo u většího podílu subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem (50,0 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Větší podíl subjektů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl v týdnu 16 skóre DLQI 0 nebo 1 (žádný dopad na kvalitu života související se zdravím) (47,1 % vs. 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Oblast genitálií (UNLIMMITED-G)

Do studie UNLIMMITED-G bylo zařazeno 109 subjektů. Postižení BSA ve výchozím stavu bylo ≥ 10 % u 63,3 % subjektů a < 10 % u 36,7 % subjektů. Průměrné postižení BSA ve výchozím stavu bylo 17,2 %. Ve výchozím stavu mělo 80,7 % subjektů sPGA = 3 a 19,3 % mělo sPGA = 4.

Ve výchozím stavu bylo 61,5 % subjektů bez předchozí systémové léčby (včetně nebiologické a biologické), 2,8 % subjektů bylo dříve léčeno fototerapií, 16,5 % absolvovalo předchozí nebiologickou systémovou léčbu a 25,7 % absolvovalo předchozí biologickou léčbu.

Výsledky pro primární a všechny sekundární cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti u dospělých s genitální psoriázou ve studii UNLIMMITED-G v týdnu 16

Cílový parametr	**Risankizumab (n=55) n (%)**	**Placebo (n=54) n (%)**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
sPGA-G čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	38 (69,1)	7 (13,0)	57,0 [42,3; 71,7]
sPGA-G čistá (0)	28 (50,9)	3 (5,6)	46,7 [32,6; 60,8]
DLQI 0 nebo 1[b]	33 (60,0)	2 (3,7)	56,5 [43,0; 70,0]
Snížení GPI-NRS o ≥ 4 body oproti výchozímu stavu[c]	n=41 20 (48,8)	n=45 3 (6,7)	43,0 [26,6; 59,3]
Položka 2 dotazníku GenPs-SFQ skóre 0 (nikdy) nebo 1 (ojediněle)[d,e]	n=31 22 (71,0)	n=32 7 (21,9)	46,1 [26,7; 65,6]

Všechna srovnání dosáhla p < 0,001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)
[a] Primární cílový parametr
[b] Celkové skóre DLQI 0 nebo 1 znamená, že stav pokožky nemá žádný vliv na kvalitu života související se zdravím
[c] Zlepšení závažnosti svědění v oblasti genitálií měřeno jako snížení alespoň o 4 body na 11bodové numerické hodnotící škále (NRS) pro svědění u genitální psoriázy (*Genital Psoriasis Itch,* GPI) ze škály pro hodnocení příznaků genitální psoriázy (*Genital Psoriasis Symptom Scale,* GPSS) u subjektů s výchozím skóre ≥ 4
[d]Položka 2 dotazníku hodnotícího vliv genitální psoriázy na frekvenci sexuální aktivity (*Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire*, GenPs-SFQ) měří pacientem vnímaný vliv genitální psoriázy na sexuální zdraví z hlediska frekvence sexuální aktivity (pohlavní styk nebo jiné aktivity) v uplynulém týdnu (za použití škály od 0 do 4, kde vyšší skóre znamená větší omezení)
[e] U subjektů s výchozím skóre ≥ 2

Pacienti léčení risankizumabem dosáhli většího snížení závažnosti příznaků psoriázy v oblasti genitálií (svědění, bolest, nepříjemné pocity, píchání, pálení, zarudnutí, šupinatění a popraskání) oproti výchozímu stavu, měřeno jako GPSS v týdnu 16 v porovnání s placebem. Změny celkového skóre GPSS v týdnu 16 oproti výchozímu stavu s risankizumabem v porovnání s placebem byly -26,5 a -1,0, v uvedeném pořadí.

Větší podíl pacientů léčených risankizumabem v porovnání s placebem dosáhl alespoň 2bodového snížení v celkovém hodnocení genitální psoriázy pacientem (*Patient's Global Assessment of Genital Psoriasis*, PatGA-Genital), a to u pacientů s výchozím skóre ≥ 2 (71,7 % vs. 22,9 %, v uvedeném pořadí).

Bezpečnostní profil risankizumabu ve studiích UNLIMMITED-S a UNLIMMITED-G byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným v předchozích studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Pediatrická populace

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika risankizumabu byly hodnoceny u celkem 137 pediatrických pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let v rámci čtyřdílné studie (OptIMMize-1), do které bylo zařazeno 12, 82, 13 a 30 pacientů v částech 1, 2, 3, resp. 4. Pacienti, kteří tuto studii dokončili, měli možnost zapojit se do otevřené prodloužené studie OptIMMize-2.

OptIMMize-1

Část 2 byla randomizovaná, s účinností hodnocenou zaslepeným hodnotitelem, aktivní léčbou kontrolovaná kohorta, která zahrnovala pediatrické pacienty ve věku od 12 let do méně než 18 let. Část 4 byla jednoramenná otevřená kohorta, která zahrnovala pediatrické pacienty ve věku od 6 let do méně než 12 let. Zařazení pacienti měli středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu definovanou jako postižení ≥ 10 % povrchu těla se skóre sPGA ≥ 3 nebo skóre PASI ≥ 12.

V částech 2 a 4 byl pacientům s tělesnou hmotností ≥ 40 kg podáván risankizumab v dávce 150 mg a pacientům s tělesnou hmotností < 40 kg byl podáván risankizumab v dávce 55 mg v týdnu 0, týdnu 4 a poté každých 12 týdnů. Koprimárními cílovými parametry byly sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1) a PASI 75 v týdnu 16.

V části 2 měli pacienti medián výchozího skóre PASI 15,7 a medián BSA 18,0 %. Celkem 3,7 % pacientů již dříve podstoupilo biologickou léčbu. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání risankizumabu (n=54) nebo ustekinumabu (n=28). Pacientům randomizovaným do skupiny s ustekinumabem bylo v týdnu 0 a týdnu 4 podáváno 0,75 mg/kg (u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg); 45 mg (u pacientů s tělesnou hmotností 60 až < 100 kg) nebo 90 mg (u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 100 kg). V týdnu 16 byli pacienti s ustekinumabem převedeni na risankizumab, který jim byl podáván každých 12 týdnů. Délka léčby byla až 68 týdnů.

V části 4 měli pacienti medián výchozího skóre PASI 14,7 a medián BSA 14,5 %. Celkem 3,3 % pacientů podstoupilo předtím biologickou léčbu. Délka léčby byla 52 týdnů.

Výsledky účinnosti založené na deskriptivní statistice ve studii OptIMMize-1 v týdnu 16 od zahájení léčby jsou uvedeny níže (viz tabulka 9).

Tabulka 9. Výsledky účinnosti ve studii OptIMMize-1 v týdnu 16

	Část 2		**Část 4**
	Risankizumab (n=54) n (%)	**Ustekinumab (n=28) n (%)**	**Risankizumab (n=30) n (%)**
sPGA čistá nebo téměř čistá (0 nebo 1)[a]	43 (79,6)	21 (75,0)	27 (90,0)
PASI 75 [a]	46 (85,2)	24 (85,7)	26 (86,7)
PASI 90	35 (64,8)	17 (60,7)	23 (76,7)
PASI 100	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
sPGA čistá (0)	22 (40,7)	5 (17,9)	13 (43,3)
[a] Koprimární cílové parametry			

Účinnost byla udržena až do 52. týdne, jak vyplývá z hodnocení cílových parametrů uvedených v tabulce 9.

V části 2 byli pacienti, kterým byl původně podáván risankizumab a kteří dosáhli sPGA čistá nebo téměř čistá v týdnu 16, znovu randomizováni tak, aby pokračovali v léčbě risankizumabem každých 12 týdnů až do týdne 52 (n=22), nebo byli z léčby vyřazeni (n=21). V týdnu 52 si 95,5 % (21/22)

pacientů pokračujících v léčbě risankizumabem udrželo sPGA čistá nebo téměř čistá ve srovnání s 42,9 % (9/21) u pacientů, u nichž byla léčba risankizumabem ukončena.

V části 2 byla hlášena zlepšení ve srovnání s výchozími hodnotami v oblasti kvality života související se zdravím u pacientů léčených risankizumabem a ustekinumabem; hodnoceno pomocí skóre pediatrického dermatologického indexu kvality života (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI): -7,4, resp. -6,8 v týdnu 16 od zahájení léčby.

V části 2, u pacientů s výchozím skóre svědění alespoň 4 body, 64,9 % (24/37) pacientů léčených risankizumabem a 57,1 % (8/14) pacientů léčených ustekinumabem zaznamenalo zlepšení svědění v týdnu 16 od zahájení léčby; hodnoceno jako snížení alespoň o 4 body od výchozí hodnoty na 11bodové numerické škále svědění.

OptIMMize-2

V rámci studie OptIMMize-2 byly hodnoceny dlouhodobá účinnost, bezpečnost a snášenlivost risankizumabu v dávce 150 mg nebo 55 mg (v závislosti na tělesné hmotnosti) podávaného každých 12 týdnů 129 pediatrickým pacientům ve věku od 6 let do méně než 18 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří dokončili účast ve studii OptIMMize-1. Ve studii OptiIMMize-2 byla u 36 pacientů, kteří pokračovali v léčbě risankizumabem až do týdne 108, udržena míra odpovědi pro PASI 75/90/100 a sPGA čistá nebo téměř čistá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávce v rozmezí dávek 18 až 300 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 200 mg a 0,01 až 5 mg/kg podaných intravenózně.

Po subkutánním podání risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy mezi 3–14 dny po podání s odhadovanou absolutní biologickou dostupností 89 %. Při podání dávky 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a každých dalších 12 týdnů jsou odhadované maximální a minimální plazmatické koncentrace při ustáleném stavu 12, resp. 2 µg/ml.

Mezi jednou injekcí risankizumabu 150 mg a dvěma injekcemi risankizumabu 75 mg v předplněné injekční stříkačce byla prokázána bioekvivalence. Bioekvivalence byla prokázána také mezi předplněnou injekční stříkačkou a předplněným perem s risankizumabem 150 mg.

Distribuce

Průměrný (± směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (± 2,7) l, což naznačuje, že distribuce risankizumabu je primárně omezena na vaskulární a intersticiální prostory.

Biotransformace

Terapeutické IgG monoklonální protilátky jsou typicky degradovány na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických procesů stejným způsobem jako endogenní IgG. Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná (± směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (± 0,1) l/den ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. Průměrný terminální biologický poločas risankizumabu se pohyboval od 28 do 29 dnů ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou.

Nepředpokládá se, že risankizumab jako IgG1 monoklonální protilátka bude filtrován glomerulární filtrací v ledvinách nebo vylučován jako intaktní molekula močí.

Linearita/nelinearita

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšeními systémové expozice přibližně úměrnými dávce (C_{max} a AUC) v hodnocených rozmezích dávky 18 až 300 mg nebo 0,25 až 1 mg/kg při subkutánním podání u zdravých jedinců nebo pacientů s psoriázou.

Interakce

Byla provedena studie interakcí u pacientů s ložiskovou psoriázou s cílem posoudit účinek opakovaného podávání risankizumabu na farmakokinetiku substrátů citlivých na cytochrom P450 (CYP). Expozice kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), metoprololu (substrát CYP2D6) a midazolamu (substrát CYP3A) po léčbě risankizumabem byla srovnatelná s jejich expozicemi před léčbou risankizumabem, což neukazuje na žádné klinicky významné interakce prostřednictvím těchto enzymů.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že expozice risankizumabu nebyla během klinických studií ovlivněna souběžnou léčbou, kterou podstupují někteří pacienti s ložiskovou psoriázou.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Expozice risankizumabu u pacientů ve věku od 6 let do méně než 18 let s ložiskovou psoriázou byla podobná jako u dospělých. Při doporučených dávkovacích režimech hodnocených u těchto pacientů byly odhadované mediány maximální a minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu 15,7 a 2,3 µg/ml u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg a 11,1 a 1,6 µg/ml u pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku risankizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly sérové hladiny kreatininu, clearance kreatininu nebo markery hepatálních funkcí (ALT/AST/bilirubin) významný dopad na clearance risankizumabu u pacientů s ložiskovou psoriázou.

Jako IgG1 monoklonální protilátka je risankizumab eliminován hlavně intracelulárním katabolismem a neočekává se, že bude metabolizován enzymy hepatálního cytochromu P450 nebo že bude vylučován ledvinami.

Tělesná hmotnost

Clearance risankizumabu a distribuční objem se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, což může vést ke snížení účinnosti u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (> 130 kg). Tato pozorování jsou nicméně založena na omezeném počtu pacientů. V současné době se u dospělých pacientů nedoporučuje žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví nebo rasa

Clearance risankizumabu nebyla významně ovlivněna pohlavím nebo rasou u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou. V klinické farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici risankizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, včetně farmakologických hodnocení bezpečnosti, a rozšířených pre- a postnatálních studií vývojové toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (což vedlo k expozicím odpovídajícím přibližně 70násobku klinické expozice při maximální doporučené dávce u člověka [MRHD]).

Studie mutagenity a karcinogenity nebyly u risankizumabu provedeny. V 26týdenní studii chronické toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (přibližně 70násobek klinické expozice při MRHD) nebyly pozorovány žádné pre-neoplastické nebo neoplastické změny a nebyla zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita nebo kardiovaskulární účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová 98%
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě maximálně do 25 °C) po dobu až 24 hodin v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná skleněná injekční stříkačka s pevnou jehlou a krytem jehly zabudovanými v automatickém chrániči jehly.

Přípravek Skyrizi 55 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním injekce mohou pacienti vyjmout krabičku z chladničky a nechat ji dosáhnout pokojové teploty mimo přímé sluneční záření (15 až 30 minut), aniž by byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z krabičky.

Roztok má být bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Obecná zvláštní opatření

Před použitím je doporučeno vizuálně zkontrolovat každou předplněnou injekční stříkačku. Roztok může obsahovat několik průhledných až bílých částic, které jsou součástí přípravku. Přípravek Skyrizi nemá být používán, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice. Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Podrobný návod k použití je k dispozici v příbalové informaci.

Každá předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1361/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg risankizumabu v 10,0 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná v ovariálních buňkách čínských křečíků za použití technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg polysorbátu 20 v jedné 600mg dávce a 4 mg polysorbátu 20 v jedné 1 200mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Roztok je bezbarvý až slabě žlutý a čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční léčby nebo biologické léčby.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční léčby nebo biologické léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určený pro použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je přípravek Skyrizi indikován.

Dávkování

Crohnova choroba

Doporučená dávka je 600 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8, následovaná subkutánní injekcí v dávce 360 mg v týdnu 12 a následně každých 8 týdnů. U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby.

Dávkování přípravku v režimu následného subkutánního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce, Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 180 mg předplněná injekční stříkačka a Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 90 mg předplněná injekční stříkačka.

Ulcerózní kolitida

Doporučená indukční dávka je 1 200 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8. Od týdne 12 a poté každých 8 týdnů je doporučená udržovací dávka založena na individuálním stavu pacienta:

- Dávka 180 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s dostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci
- Dávka 360 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s nedostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci

U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby.

Dávkování přípravku v režimu následného subkutánního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce, Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce a Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 180 mg předplněná injekční stříkačka.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených časech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).
Existují jen omezené informace u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku přípravku Skyrizi. Obecně se neočekává, že tyto stavy budou mít významný dopad na farmakokinetiku monoklonálních protilátek, a proto úprava dávkování není považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Skyrizi v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dětí ve věku 0–17 let nebyly stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Skyrizi koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k intravenóznímu podání. Podání dávky 600 mg má trvat alespoň po dobu jedné hodiny a podání dávky 1 200 mg má trvat alespoň po dobu dvou hodin. Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Risankizumab může zvyšovat riziko infekce.

U pacientů s chronickým infekčním onemocněním, anamnézou recidivující infekce nebo známými rizikovými faktory pro infekci má být risankizumab používán s opatrností. Léčba risankizumabem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena.

Pacienti léčení risankizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, má být pacient pečlivě sledován a risankizumab nemá být podáván do vymizení příznaků infekčního onemocnění.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s předchozí anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

Očkování

Před zahájením léčby risankizumabem má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti léčení risankizumabem nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Při používání risankizumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg polysorbátu 20 v jedné 600mg dávce a 4 mg polysorbátu 20 v jedné 1 200mg dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léčivé přípravky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Současně podávaná imunosupresivní léčba

Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků, nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání risankizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Z bezpečnostních důvodů je preferováno risankizumab během těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se risankizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, přičemž brzy se koncentrace snižují; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

Fertilita

Účinek risankizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risankizumab nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích (15,6 % u Crohnovy choroby a 26,2 % u ulcerózní kolitidy).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky risankizumabu z klinických studií (tabulka 1) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vychází z následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Tinea[b]
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy[c]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus Vyrážka Ekzém
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava[d] Reakce v místě injekce[e]

[a] Patří sem: infekce dýchacích cest (virové, bakteriální nebo nespecifikované), sinusitida (včetně akutní), rinitida, nazofaryngitida, faryngitida (včetně virové), tonzilitida, laryngitida, tracheitida
[b] Patří sem: tinea nohou, třísel, těla, tinea versicolor, tinea rukou, onychomykóza, mykotická infekce kůže
[c] Patří sem: bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, bolest hlavy při sinusitidě
[d] Patří sem: únava, astenie, malátnost
[e] Patří sem: podlitina v místě injekce, erytém, hematom, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce, otok, indurace, hypersenzitivita, uzliny, vyrážka, kopřivka, vezikuly, pocit tepla, erytém v místě infuze, extravazace v místě infuze, reakce v místě infuze, otok v místě infuze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psoriáza

Infekce

V průběhu celého programu zaměřeného na psoriázu, včetně dlouhodobé expozice risankizumabu, byl podíl infekcí 75,5 příhod na 100 pacientoroků. Většina případů byla nezávažná a mírná až středně těžká a nevedla k přerušení léčby risankizumabem. Podíl závažných infekcí byl 1,7 příhod na 100 pacientoroků (viz bod 4.4).

Crohnova choroba

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 83,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání se 117,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4). Podíl závažných infekcí byl 3,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání s 16,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 57,7 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání se 76,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 6,0 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 5,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Ulcerózní kolitida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 78,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání se 74,2 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,0 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání s 5,4 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 67,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 56,5 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 64,6 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 1,1 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 0,6 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 2,3 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Imunogenita

U pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních Crohnovy choroby zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 3,4 % (2/58) hodnocených pacientů a neutralizující protilátky u 0 % (0/58) hodnocených pacientů.

U pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou (180 mg nebo 360 mg) po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních ulcerózní kolitidy zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 8,9 % (8/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 4,4 % (4/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg a neutralizující protilátky u 6,7 % (6/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 2,2 % (2/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg.

Hladiny protilátek proti risankizumabu, včetně neutralizujících protilátek, nebyly spojeny se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené informace o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC18

Mechanismus účinku

Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje risankizumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii u pacientů s psoriázou byla po jednotlivých dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 v kůži. V psoriatických lézích byly také pozorovány snížení tloušťky epidermis, infiltrace zánětlivými buňkami a exprese markerů psoriázy.

Ve fázi 2 studie u pacientů s Crohnovou chorobou byla po několika dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 ve střevní tkáni. Po více dávkách v indukčních studiích fáze 3 u pacientů s Crohnovou chorobou bylo rovněž pozorováno snížení hladiny fekálního kalprotektinu (*faecal calprotectin,* FCP), sérového C reaktivního proteinu (CRP) a IL-22. Pokles FCP, CRP a IL-22 v séru se udržel až do týdne 52 udržovací studie.

Ve fázi 2b/3 studie u pacientů s ulcerózní kolitidou bylo v týdnu 12 indukční studie pozorováno statisticky významné a klinicky významné snížení hladin zánětlivých biomarkerů FCP a CRP a biomarkeru IL-22 v séru, který souvisí s dráhou IL-23, oproti výchozím hodnotám. Pokles FCP, CRP a IL-22 v séru se udržel až do týdne 52 udržovací studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny u 1 419 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 16 let a starší s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 až 450, průměrnou denní frekvencí stolic (SF) ≥ 4 a/nebo průměrným denním skóre bolesti břicha (APS) ≥ 2 a jednoduchým endoskopickým skóre pro CD (SES-CD) ≥ 6 nebo ≥ 4 v případě izolovaného onemocnění ilea s vyloučením zužující se komponenty a potvrzeným centrálním hodnotitelem.

Byly provedeny dvě 12týdenní intravenózní indukční studie (ADVANCE a MOTIVATE), které zahrnovaly 12týdenní období prodloužení pro pacienty, kteří nedosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS (≥ 30% pokles SF a/nebo ≥ 30% pokles APS a obojí ne horší než výchozí hodnota) v týdnu 12. Po studiích ADVANCE a MOTIVATE následovala 52týdenní randomizovaná studie s vysazením subkutánní udržovací léčby (FORTIFY), do které byli zařazeni pacienti s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na intravenózní indukční léčbu, což představuje nejméně 64 týdnů léčby.

Studie ADVANCE a MOTIVATE

Ve studiích ADVANCE a MOTIVATE byli pacienti randomizováni k podávání risankizumabu v dávce 600 mg (doporučená dávka), 1 200 mg nebo placeba v týdnech 0, 4 a 8.

Ve studii ADVANCE u 58 % (491/850) pacientů došlo k selhání nebo intoleranci léčby jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby) a u 42 % (359/850) subjektů došlo k selhání nebo intoleranci léčby konvenčními terapiemi, ale ne biologickými terapiemi (bez předchozího selhání biologické léčby). Ve studii ADVANCE bylo mezi pacienty bez předchozího selhání biologické léčby 87 % (314/359) pacientů, kteří doposud nebyli léčeni biologickou léčbou, a zbývajících 13 % pacientů již biologickou léčbu užívalo, ale nikdy u nich nedošlo k selhání léčby nebo se u nich neprojevila intolerance. U všech pacientů ve studii MOTIVATE došlo k předchozímu selhání biologické léčby.

V obou studiích větší podíl pacientů léčených risankizumabem dosáhl koprimárních cílových parametrů klinické remise v týdnu 12 a endoskopické odpovědi v týdnu 12 v porovnání s placebem. Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS a klinická remise byly u pacientů léčených risankizumabem významné již v týdnu 4 a dále se zlepšovaly až do týdne 12 (tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studiích ADVANCE a MOTIVATE

	ADVANCE			**MOTIVATE**		
	Placebo intravenózně (n=175) %	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=336) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**	**Placebo intravenózně (n=187) %**	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=191) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**
Koprimární cílové parametry						
Klinická remise v týdnu 12[e]	22 %	43 %	22 % [14 %; 30 %][a]	19 %	35 %	15 % [6 %; 24 %][b]
Endoskopická odpověď v týdnu 12[f]	12 %	40 %	28 % [21 %; 35 %][a]	11 %	29 %	18 % [10 %; 25 %][a]
Dodatečné cílové parametry						
Zvýšená klinická odpověď	31 %	46 %	15 % [6 %; 23 %][b]	32 %	45 %	14 % [4 %; 23 %][c]

v hodnocení SF/APS v týdnu 4[g]						
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS v týdnu 12[g]	42 %	63 %	21 % [12 %; 30 %][a]	39 %	62 %	23 % [13 %; 33 %][a]
CDAI < 150 v týdnu 4	10 %	18 %	8 % [1 %; 14 %][c]	11 %	21 %	10 % [2%; 17%][c]
CDAI < 150 v týdnu 12	25 %	45 %	21 % [12 %; 29 %][a]	20 %	42 %	22 % [13 %; 31 %][a]
Zhojení sliznice v týdnu 12[h]	(n=173) 8 %	(n=336) 21 %	14 % [8 %; 19 %][a]	(n=186) 4 %	(n=190) 14 %	9 % [4 %; 15 %][b]
Endoskopická remise v týdnu 12	9 %	24 %	15 % [9 %; 21 %][a]	4 %	19 %	15 % [9 %; 21 %][a]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,05$.
[d] Upravený léčebný rozdíl.
[e] Klinická remise na základě hodnocení SF/APS: průměrná denní SF ≤ 2,8 a ne horší než výchozí hodnota a průměrné denní AP skóre ≤ 1 a ne horší než výchozí hodnota.
[f] Endoskopická odpověď: více než 50% pokles SES-CD oproti výchozí hodnotě nebo pokles nejméně o 2 body u pacientů s výchozím skóre 4 a izolovaným onemocněním ilea.
[g] Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS: ≥ 60% pokles průměrného denního skóre SF a/nebo ≥ 35% pokles průměrného denního skóre AP a obojí ne horší než výchozí hodnota a/nebo klinická remise.
[h] Zhojení sliznice: Dílčí skóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u subjektů s dílčím skóre ≥ 1 na začátku studie.
[i] Endoskopická remise: SES-CD ≤ 4 a snížení alespoň o 2 body oproti výchozí hodnotě a žádné dílčí skóre větší než 1 v žádné jednotlivé proměnné.

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem poklesu výchozího CDAI nejméně o 100 bodů ve srovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$).

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem zvýšené klinické odpovědi v hodnocení SF/APS a endoskopické odpovědi ve srovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, $p < 0,001$).

Výsledky pro koprimární cílové parametry u podskupin pacientů (bez povolení multiplicit) s předchozím selháním biologické léčby a bez něj jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti v týdnu 12 u podskupin pacientů s předchozím selháním biologické léčby a u pacientů bez předchozího selhání biologické léčby ve studii ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo intravenózně	**Risankizumab 600 mg**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Klinická remise podle SF/AP skóre			
Předchozí selhání biologické léčby	23 % (n=97)	41 % (n=195)	18 % [7 %; 29 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	21 % (n=78)	48 % (n=141)	27 % [15 %; 39 %]
Endoskopická odpověď			

Předchozí selhání biologické léčby	11 % (n=97)	33 % (n=195)	21 % [12 %; 31 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	13 % (n=78)	50 % (n=141)	38 % [27 %; 49 %]

Ve studii ADVANCE vyšší procento pacientů léčených risankizumabem s předchozím selháním biologické léčby a bez něj dosáhlo CDAI < 150 v porovnání s placebem (s předchozím selháním biologické léčby, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; bez předchozího selhání biologické léčby, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

Hospitalizace spojené s Crohnovou chorobou

Podíl hospitalizací spojených s Crohnovou chorobou až do týdne 12 byl nižší u pacientů s risankizumabem v porovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, $p < 0{,}001$; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, $p \leq 0{,}01$).

Studie FORTIFY

Udržovací studie FORTIFY hodnotila 462 pacientů s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na 12týdenní indukční léčbu intravenózně podávaným risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE. Pacienti byli randomizovaní k pokračování udržovacího režimu subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg (doporučená dávka), nebo subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg každých 8 týdnů, nebo k vysazení indukční dávky risankizumabu a podávání placeba subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů.

Koprimární cílové parametry byly klinická remise v týdnu 52 a endoskopická odpověď v týdnu 52. Koprimární cílové parametry byly také hodnoceny u pacientů s předchozím selháním biologické léčby a bez něj (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FORTIFY v týdnu 52 (64 týdnů od zahájení léčby indukční dávkou)

	FORTIFY		
	Risankizumab intravenózní indukce / placebo subkutánně[f] (n=164) %	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=141) %**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Koprimární cílové parametry			
Klinická remise	40 %	52 %	15 % [5 %; 25 %][a,g]
Předchozí selhání biologické léčby	34 % (n=123)	48 % (n=102)	14 % [1 %; 27 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	56 % (n=41)	62 % (n=39)	5 % [-16 %; 27 %]
Endoskopická odpověď	22 %	47 %	28 % [19 %; 37 %][b,g]
Předchozí selhání biologické léčby	20 % (n=123)	44 % (n=102)	23 % [11 %; 35 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	27 % (n=41)	54 % (n=39)	27 % [6 %; 48 %]
Dodatečné cílové parametry			
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS	49 %	59 %	13 % [2 %; 23 %][c,g]
Udržení klinické remise[h]	(n=91) 51 %	(n=72) 69 %	21 % [6 %; 35 %][d,g]

Endoskopická remise	13 %	39 %	28 % [20 %; 37 %][c,g]
Zhojení sliznice	n=162 10 %	n=141 31 %	22 % [14 %; 30 %][c,g]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0{,}01$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0{,}001$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0{,}001$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[d] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0{,}01$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[e] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0{,}05$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[f] Skupina jen s indukční léčbou zahrnovala pacienty, u kterých došlo ke klinické odpovědi na indukční terapii risankizumabem a v udržovací studii (FORTIFY) byli randomizovaní na placebo.
[g] Upravený léčebný rozdíl.
[h] Udržení klinické remise: klinická remise v týdnu 52 u subjektů s klinickou remisí v týdnu 0.

Hluboká remise (klinická remise a endoskopická remise) v týdnu 52 byla zaznamenána častěji u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (28 %, resp. 10 %, nominální $p < 0{,}001$).

V týdnu 52 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem CDAI < 150 v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (52 %, resp. 41 %, nominální $p \leq 0{,}01$). Vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem dosáhlo snížení výchozí hodnoty CDAI alespoň o 100 bodů v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (62 %, resp. 48 %,nominální $p \leq 0{,}01$).

Celkem 91 pacientům, u nichž nebyla prokázána klinická odpověď v hodnocení SF/APS 12 týdnů po indukci risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE, byla podána subkutánní dávka 360 mg risankizumabu v týdnech 12 a 20. Z těchto pacientů dosáhlo 64 % (58/91) klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 24; 33 z pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS, bylo zařazeno do studie FORTIFY a podávání risankizumabu v dávce 360 mg subkutánně pokračovalo každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů. Z těchto pacientů 55 % (18/33) dosáhlo klinické remise a 45 % (15/33) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Během studie FORTIFY došlo u 30 subjektů ke ztrátě odpovědi na léčbu risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a byla jim podána záchranná léčba risankizumabem (jednorázová dávka 1 200 mg intravenózně, následovaná dávkou 360 mg subkutánně každých 8 týdnů). Z těchto pacientů 57 % (17/30) dosáhlo klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 52. Kromě toho 20 % (6/30) pacientů dosáhlo klinické remise a 34 % (10/29) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Výsledky průzkumu souvisejícího se zdravím a kvalitou života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí Dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) a 36položkového Dotazníku kvality života SF-36 (*Short Form Health Survey*, SF-36). Zlepšení únavy bylo hodnoceno pomocí dotazníku k funkčnímu hodnocení terapie chronických onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Pracovní produktivita byla hodnocena pomocí dotazníku pro měření pracovní výkonnosti a omezení aktivity (*Work Productivity and Activity Impairment CD,* WPAI-CD).

V týdnu 12 studií ADVANCE a MOTIVATE dosáhli pacienti léčení risankizumabem klinicky významného zlepšení oproti výchozímu stavu v celkovém skóre IBDQ, ve všech doménových skórech IBDQ (střevní symptomy, systémové funkce, emoční funkce a sociální funkce), v souhrnném skóre fyzických a psychických složek SF-36, ve skóre FACIT-Fatigue a WPAI-CD ve srovnání s placebem.

V dotazníku WPAI-CD bylo konkrétně ve studii ADVANCE prokázáno menší ovlivnění při práci, celkové ovlivnění práce a menší ovlivnění aktivity a ve studii MOTIVATE bylo zaznamenáno menší ovlivnění aktivity. Tato zlepšení se udržela u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem subkutánně v týdnu 52 ve studii FORTIFY.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 18 let a ≤ 80 let s adaptovaným Mayo skóre (*adapted Mayo score*, aMS) 5 až 9 (podle Mayo skórovacího systému, s výjimkou celkového hodnocení lékařem) s endoskopickým subskóre (*endoscopic subscore*. ES) 2 nebo 3 při screeningové endoskopii, potvrzeným centrálním hodnocením.

Intravenózní indukční studie (INSPIRE) trvající po dobu 12 týdnů, která zahrnovala 12týdenní prodlouženou fázi pro pacienty, kteří nedosáhli klinické odpovědi [definované jako pokles aMS o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě a pokles subskóre rektálního krvácení (*rectal bleeding subscore*, RBS) o ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1] v týdnu 12. Po studii INSPIRE následovala 52týdenní randomizovaná studie s vysazením subkutánní udržovací léčby (COMMAND), do které byli zařazeni pacienti s klinickou odpovědí na 12týdenní intravenózní indukční léčbu risankizumabem, což představuje nejméně 64 týdnů léčby.

Studie INSPIRE

Ve studii INSPIRE bylo 975 pacientů randomizováno a dostalo risankizumab v dávce 1 200 mg nebo placebo v týdnech 0, 4 a 8.

Ve studii INSPIRE došlo u 52 % (503/975) pacientů k selhání (nedostatečné odpovědi nebo intoleranci) jedné nebo více biologických terapií, léčby inhibitory JAK a/nebo modulátory receptoru S1P. Z těchto 503 pacientů došlo u 488 (97 %) k selhání biologické léčby a u 90 (18 %) k selhání léčby inhibitory JAK.

Zařazeným pacientům bylo povoleno perorálně užívat stabilní dávku kortikosteroidů (až 20 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), imunomodulátorů a aminosalicylátů. Na počátku studie INSPIRE užívalo 36 % pacientů kortikosteroidy, 17 % pacientů imunomodulátory a 73 % pacientů aminosalicyláty. Aktivita onemocnění byla středně těžká (aMS ≤ 7) u 58 % pacientů a těžká (aMS > 7) u 42 % pacientů.

Ve studii INSPIRE dosáhl primárního cílového parametru klinické remise podle aMS [definované jako subskóre frekvence stolice (*stool frequency subscore*, SFS) ≤ 1 a ne vyšší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti] v týdnu 12 významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání se skupinou s placebem (tabulka 5). Výsledky primárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii INSPIRE v týdnu 12

Cílový parametr	**Placebo intravenózně (n=325) %**	**Risankizumab 1 200 mg intravenózně (n=650) %**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Aktivita onemocnění a příznaky ulcerózní kolitidy			
Klinická remise[ab]	6 %	20 %	14 %[f] [10 %; 18 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	4 % (n=70)	11 % (n=333)	7 % [3 %; 12 %]

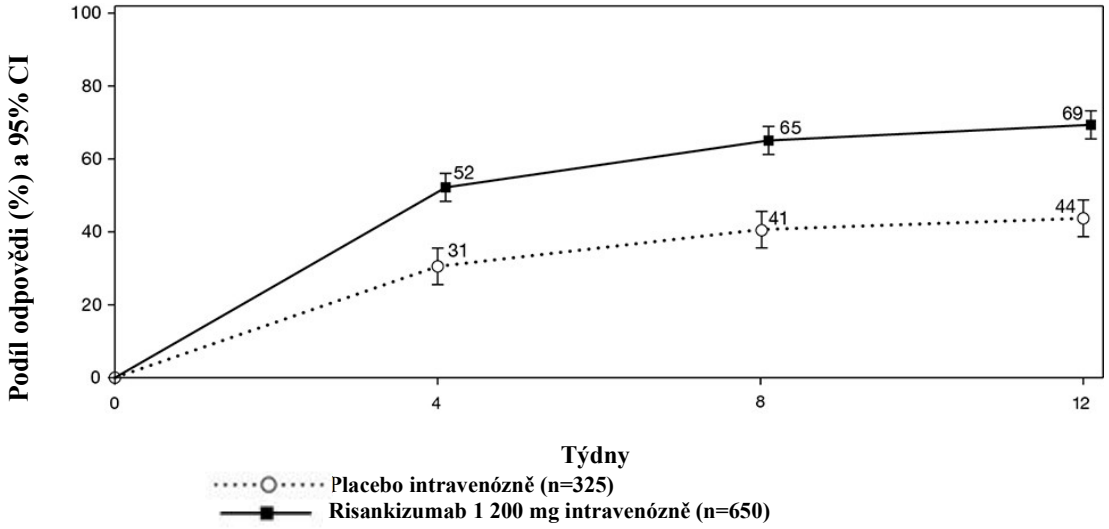
Cílový parametr	Placebo intravenózně (n=325) %	Risankizumab 1 200 mg intravenózně (n=650) %	Léčebný rozdíl (95% CI)
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	8 % (n=155)	30 % (n=317)	21 % [15 %; 28 %]
Klinická odpověď[c]	36 %	64 %	29 %[f] [22 %; 35 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=170)	55 % (n=333)	24 % [15 %; 33 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	41 % (n=155)	74 % (n=317)	33 % [24 %; 42 %]
Endoskopické a histologické hodnocení			
Hojení sliznice[d]	12 %	37 %	24 %[f] [19 %; 29 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	10 % (n=170)	26 % (n=333)	16 % [9 %; 22 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	14 % (n=155)	48 % (n=317)	33 % [26 %; 41 %]
Histologicko-endoskopické hojení sliznice[e]	8 %	24 %	17 %[f] [12 %; 21 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	7% (n=170)	16% (n=333)	9 % [3 %; 14 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	8 % (n=155)	33% (n=317)	25 % [18 %; 32 %]

[a] Primární cílový parametr
[b] Klinická remise podle aMS: SFS ≤ 1 a ne větší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[c] Klinická odpověď podle aMS: pokles oproti výchozí hodnotě ≥ 2 body a ≥ 30 % a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1
[d] ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[e] ES ≤ 1 bez známek křehkosti a Geboesovo skóre ≤ 3,1 (což znamená infiltraci neutrofily v < 5 % krypt, žádné destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň)
[f] p < 0,00001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Částečně adaptované Mayo skóre (*partial adapted Mayo score*, paMS) se skládá ze SFS a RBS. Klinická odpověď podle paMS je definována jako pokles o ≥ 1 bod a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1. Výsledky klinické odpovědi podle paMS v průběhu času ve studii INSPIRE jsou uvedeny na obrázku 1. Nástup účinnosti byl rychlý, přičemž větší podíl pacientů léčených risankizumabem dosáhl klinické odpovědi již v týdnu 4 ve srovnání se skupinou s placebem (52 % vs. 31 %, p < 0,00001).

Obrázek 1. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle paMS v průběhu času v indukční studii INSPIRE



Významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem neměl v týdnu 12 bolesti břicha (36 % vs. 26 %, p < 0,01) a neměl žádné nucení na stolici (44 % vs. 28 %, p < 0,00001).

Další příznaky ulcerózní kolitidy

Počet epizod fekální inkontinence za týden se v týdnu 12 významně snížil u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (změna oproti výchozí hodnotě u risankizumabu = -3,8, u placeba = -2,2, p = 0,00003).

Podíl pacientů, kteří neměli noční stolici, byl v týdnu 12 významně vyšší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (67 % vs. 43 %, p < 0,00001).

Podíl pacientů, kteří neměli tenesmus, byl v týdnu 12 významně vyšší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (49 % vs. 30 %, p < 0,00001).

Počet dnů s přerušením spánku kvůli příznakům ulcerózní kolitidy za týden v týdnu 12 významně více poklesl u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (změna oproti výchozí hodnotě u risankizumabu = -2,5, u placeba = -1,5, p < 0,00001).

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Podíl hospitalizací v souvislosti s ulcerózní kolitidou v týdnu 12 byl významně nižší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (1 % vs. 6 %, p < 0,00001).

Prodloužená léčba u pacientů, kteří neodpovídali na léčbu v týdnu 12

Celkem 141 pacientům, u nichž nebyla prokázána klinická odpověď v týdnu 12 indukce risankizumabem ve studii INSPIRE, byla v týdnu 12 a týdnu 20 subkutánně podána dávka 180 mg nebo 360 mg risankizumabu. Ze 71 pacientů, kterým byl podán risankizumab v dávce 180 mg subkutánně, a 70 pacientů, kterým byl podán risankizumab v dávce 360 mg subkutánně, jich dosáhlo ve 24. týdnu klinické odpovědi 56 %, respektive 57 %.

Studie COMMAND

Udržovací studie COMMAND hodnotila 548 pacientů s klinickou odpovědí po 12 týdnech indukční léčby risankizumabem podávaným intravenózně ve studii INSPIRE. Pacienti byli randomizováni k podávání udržovacího režimu risankizumabu v dávce 180 mg subkutánně nebo v dávce

360 mg subkutánně každých 8 týdnů, nebo k vysazení indukční léčby risankizumabem a podávání placeba subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů.

Ve studii COMMAND došlo před začátkem indukční léčby u 75 % (411/548) pacientů k selhání (nedostatečné odpovědi nebo intoleranci) jedné nebo více biologických terapií, léčby inhibitory JAK a/nebo modulátory receptoru S1P. Z těchto 411 pacientů došlo u 407 (99 %) k selhání biologické léčby a u 78 (19 %) k selhání léčby inhibitory JAK.

Ve studii COMMAND dosáhla primárního cílového parametru klinické remise podle aMS v týdnu 52 významně větší část z výše uvedených 548 pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně nebo risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty s placebem (viz tabulka 6). Výsledky primárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii COMMAND v týdnu 52 (64 týdnů od zahájení léčby indukční dávkou)

Cílový parametr	**Risankizumab intravenózní indukce / placebo subkutánně[+] (n=183) %**	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně (n=179) %**	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=186) %**	**Léčebný rozdíl (97,5% CI)[++]**	
				Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně**
Aktivita onemocnění a příznaky ulcerózní kolitidy					
Klinická remise[ab]	25 %	40 %	38 %	16 %[h] [6 %; 27 %]	14 %[h] [4 %; 24 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	23 % (n=138)	37 % (n=134)	29 % (n=139)	13 % [1 %; 26 %]	6 % [-6 %; 18 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=45)	51 % (n=45)	62 % (n=47)	20 % [-3 %; 43 %]	31 % [8 %; 53 %]
Udržení klinické remise[c]	40 % (n=53)	70 % (n=44)	50 % (n=40)	29 %[h] [7 %; 51 %]	13 %[k] [-11 %; 36 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	37 % (n=35)	65 % (n=26)	44 % (n=25)	28 % [0 %; 56 %]	7 % [-22 %; 36 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	44 % (n=18)	77 % (n=18)	60 % (n=15)	33 % [-2 %; 67 %]	16 % [-23 %; 54 %]
Klinická remise bez kortikosteroidů[d]	25 %	40 %	37 %	16 %[h] [6 %; 26 %]	14 %[h] [3 %; 24 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	23 % (n=138)	36 % (n=134)	29 % (n=139)	13 % [0 %; 25 %]	6 % [-6 %; 18 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=45)	51 % (n=45)	60 % (n=47)	20 % [-3 %; 43 %]	28 % [6 %; 51 %]

Cílový parametr	Risankizumab intravenózní indukce / placebo subkutánně[+] (n=183) %	Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně (n=179) %	Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=186) %	Léčebný rozdíl (97,5% CI)[++]	
				Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně	Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně
Klinická odpověď[e]	52 %	68 %	62 %	17 %[i] [6 %; 28 %]	11 %[j] [0 %; 23 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	46 % (n=138)	63 % (n=134)	57 % (n=139)	18 % [4 %; 31 %]	11 % [-2 %; 25 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	71 % (n=45)	82 % (n=45)	79 % (n=47)	11 % [-9 %; 31 %]	8 % [-13 %; 28 %]
Endoskopické a histologické hodnocení					
Hojení sliznice[f]	32 %	51 %	48 %	20 %[h] [9 %; 31 %]	17 %[h] [7 %; 28 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	30 % (n=138)	48 % (n=34)	39 % (n=139)	17 % [4 %; 30 %]	8 % [-4 %; 21 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	36 % (n=45)	60 % (n=45)	76 % (n=47)	24 % [1 %; 47 %]	41 % [19 %; 62 %]
Histologicko-endoskopické hojení sliznice[g]	23 %	43 %	42 %	20 %[h] [10 %; 31 %]	20 %[h] [10 %; 30 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	22 % (n=138)	39 % (n=134)	33 % (n=139)	17 % [5 %; 29 %]	11 % [-1 %; 23 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	29 % (n=45)	55 % (n=45)	69 % (n=47)	26 % [3 %; 49 %]	40 % [19 %; 62 %]

[+] Skupinu pouze s indukční léčbou tvořili pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi na indukční léčbu risankizumabem a byli randomizováni k podávání placeba v udržovací studii (COMMAND).
[++] Upravený rozdíl pro celkový léčebný rozdíl.
[a] Primární cílový parametr
[b] Klinická remise podle aMS: SFS ≤ 1 a ne větší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[c] Klinická remise podle aMS v týdnu 52 mezi pacienty, kteří dosáhli klinické remise na konci indukční léčby
[d] Klinická remise podle aMS v týdnu 52 a bez kortikosteroidů po ≥ 90 dní
[e] Klinická odpověď podle aMS: pokles oproti výchozí hodnotě ≥ 2 body a ≥ 30 % a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤
[f] ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[g] ES ≤ 1 bez známek křehkosti a Geboesovo skóre ≤ 3,1 (což znamená infiltraci neutrofily v < 5 % krypt, žádné destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň)
[h] Statisticky významné v rámci kontroly multiplicity pro srovnání risankizumabu s placebem (p ≤ 0,01).
[i] Nominální p ≤ 0,01 pro srovnání risankizumabu s placebem
[j] Nominální p ≤ 0,05 pro srovnání risankizumabu s placebem
[k] p = 0,2234

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem neměl v týdnu 52 bolesti břicha (47 % vs. 30 %, p < 0,001) a neměl žádné nucení na stolici (54 % vs. 31 %, p < 0,00001). Větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem neměl v týdnu 52 žádné nucení na stolici (49 % vs. 31 %, p < 0,001) a početně vyšší podíl pacientů neměl v týdnu 52 bolesti břicha ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (38 % vs. 30 %, p = 0,0895).

Další příznaky ulcerózní kolitidy

Podíl pacientů, které neměli noční stolici, byl v týdnu 52 vyšší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (42 % a 43 % vs. 30 %, p < 0,01 a p < 0,001).

Podíl pacientů, kteří neměli tenesmus, byl v týdnu 52 vyšší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (37 % a 37 % vs. 23 %, p < 0,01).

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Výskyt hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou byl do 52. týdne početně nižší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (0,6 na 100 pacientoroků a 1,2 na 100 pacientoroků vs. 3,1 na 100 pacientoroků, p = 0,0949 a p = 0,2531).

Endoskopické a histologické hodnocení

Endoskopická remise (normalizace endoskopického vzhledu sliznice) byla definována jako ES 0. V týdnu 12 studie INSPIRE dosáhl endoskopické remise významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (11 % vs. 3 %, p < 0,00001). V týdnu 52 studie COMMAND dosáhl endoskopické remise významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (23 % a 24 % vs. 15 %, p < 0,05).

Hluboké hojení sliznice bylo definováno jako ES 0 a Geboesovo skóre < 2,0 (což znamená, že v kryptách nebo lamina propria nejsou žádné neutrofily a nezvyšuje se počet eozinofilů, nedochází k destrukci krypt a nejsou přítomny žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň). V týdnu 12 studie INSPIRE dosáhl významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem hlubokého hojení sliznice ve srovnání s pacienty s placebem (6 % vs. 1 %, p < 0,00001). V týdnu 52 studie COMMAND dosáhl hlubokého hojení sliznice početně vyšší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (13 % a 16 % vs. 10 %, p = 0,2062 a p = 0,0618).

Ve studii COMMAND bylo mezi pacienty, kteří dosáhli hojení sliznice na konci indukce, pozorováno udržení hojení sliznice v týdnu 52 (ES ≤ 1 bez křehkosti) u většího podílu pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (74 % a 54 % vs. 47 %, p < 0,01 a p = 0,5629).

Záchranná léčba

Během studie COMMAND byla pacientům, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu risankizumabem subkutánně, podávána záchranná léčba risankizumabem (jedna indukční dávka intravenózně, následovaná dávkou 360 mg subkutánně každých 8 týdnů). Mezi těmito pacienty dosáhlo klinické odpovědi v 52. týdnu 85 % (17/20) ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 74 % (26/35) ve skupině léčené risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně Kromě toho dosáhlo v 52. týdnu 24 % (6/25) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 35 % (13/37) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně klinické remise podle aMS a 38 % (10/26) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 45 % (17/38) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně endoskopického zlepšení.

Respondéři ve 24. týdnu

Celkem 100 pacientům, u nichž nebyla po 12 týdnech indukční léčby prokázána klinická odpověď, byl v týdnu 12 a týdnu 20 podáván subkutánně risankizumab v dávce 180 mg (n=56) nebo 360 mg (n=44), ve 24. týdnu u nich byla prokázána klinická odpověď a v rámci studie COMMAND se pokračovalo v podávání risankizumabu v dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů. Mezi těmito pacienty dosáhlo v 52. týdnu 46 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 45 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně klinické odpovědi podle aMS a 18 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 23 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně klinické remise podle aMS.

Výsledky průzkumu souvisejícího se zdravím a kvalitou života

Pacienti léčení risankizumabem dosáhli klinicky významného zlepšení podle Dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) (střevní symptomy, systémové funkce, emoční funkce a sociální funkce) oproti výchozí hodnotě ve srovnání s pacienty s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ v týdnu 12 činily u pacientů léčených risankizumabem 42,6 bodů ve srovnání s 24,3 body u pacientů s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ v týdnu 52 byly 52,6 bodů u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně, 50,3 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a 35,0 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / s placebem.

U pacientů, kterým byl podáván risankizumab, došlo v týdnu 12 ve srovnání s pacienty s placebem k významně většímu zlepšení u únavy oproti výchozí hodnotě, měřeno skórem FACIT-F. Změny oproti výchozí hodnotě ve skóre FACIT-F v týdnu 12 byly 7,9 u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s 3,3 u pacientů s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě ve skóre FACIT-F v týdnu 52 byly 10,9 bodů u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně, 10,3 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a 7,0 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / s placebem.

<u>Pediatrická populace</u>

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skyrizi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika risankizumabu byla u pacientů s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritidou a u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobná.

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávce v rozmezí dávek 18 až 360 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podaných intravenózně.

Po subkutánním podání risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy mezi 3–14 dny po podání s odhadovanou absolutní biologickou dostupností 74–89 %. Při podání dávky 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a každých dalších 12 týdnů jsou odhadované maximální a minimální plazmatické koncentrace při ustáleném stavu 12, resp. 2 µg/ml.

U pacientů s Crohnovou chorobou léčených indukční dávkou 600 mg intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 360 mg subkutánně v týdnu 12 a poté každých 8 týdnů, se odhaduje, že maximální medián vrcholové a nejnižší (through) koncentrace před podáním další dávky je 156, resp. 38,8 µg/ml během indukčního období (týdny 8–12) a medián maximálních a nejnižších (through) koncentrací před podáním další dávky v ustáleném stavu se odhaduje na 28,0, resp. 8,13 µg/ml během udržovacího období (týdny 40–48).

U pacientů s ulcerózní kolitidou léčených indukční dávkou 1 200 mg intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 180 mg nebo 360 mg subkutánně v týdnu 12 a poté každých 8 týdnů, se odhaduje, že maximální medián vrcholové a nejnižší (through) koncentrace před podáním další dávky je 350, resp. 87,7 µg/ml během indukčního období (týdny 8–12) a medián maximálních a nejnižších (through) koncentrací před podáním další dávky v ustáleném stavu během udržovacího období (týdny 40–48) se odhaduje na 19,6, resp. 4,64 µg/ml pro subkutánní dávku 180 mg a 39,2, resp. 9,29 µg/ml pro subkutánní dávku 360 mg.

Distribuce

Průměrný (± směrodatná odchylka) distribuční objem risankizumabu při ustáleném stavu (V_{ss}) byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (± 2,7) l, což naznačuje, že distribuce risankizumabu je primárně omezena na vaskulární a intersticiální prostory. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byl V_{ss} 7,68 l.

Biotransformace

Terapeutické IgG monoklonální protilátky jsou typicky degradovány na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických procesů stejným způsobem jako endogenní IgG. Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná (± směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (± 0,1) l/den ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. Průměrný terminální biologický poločas risankizumabu se pohyboval od 28 do 29 dnů ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byla clearance 0,30 l/den a terminální eliminační poločas 21 dní.

Nepředpokládá se, že risankizumab jako IgG1 monoklonální protilátka bude filtrován glomerulární filtrací v ledvinách nebo vylučován jako intaktní molekula močí.

Linearita/nelinearita

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšeními systémové expozice přibližně úměrnými dávce (C_{max} a AUC) v hodnocených rozmezích dávky 18 až 360 mg nebo 0,25 až 1 mg/kg při subkutánním podání a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podávaných intravenózně zdravým jedincům nebo pacientům s psoriázou, s Crohnovou chorobou či s ulcerózní kolitidou.

Interakce

Studie interakcí byly provedeny u pacientů s ložiskovou psoriázou, s Crohnovou chorobou nebo s ulcerózní kolitidou s cílem posoudit účinek opakovaného podávání risankizumabu na farmakokinetiku substrátů citlivých na cytochrom P450 (CYP). Expozice kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), metoprololu (substrát CYP2D6) a midazolamu (substrát CYP3A) po léčbě risankizumabem byla srovnatelná s jejich expozicemi před léčbou risankizumabem, což neukazuje na žádné klinicky významné interakce prostřednictvím těchto enzymů.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že expozice risankizumabu nebyla během klinických studií ovlivněna souběžně podávanými přípravky, které používají někteří pacienti s ložiskovou psoriázou. Podobně nebyl pozorován vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na základě populačních farmakokinetických analýz u Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika risankizumabu u pediatrických pacientů ve věku méně než 16 let nebyla hodnocena. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 12 z nich ve věku 16 až 17 let. Expozice risankizumabu u 16 až 17letých pacientů s Crohnovou chorobou byla podobná jako u dospělých. Na základě populačních farmakokinetických analýz nebylo zjištěno, že by měl věk významný vliv na expozici risankizumabu.

Starší pacienti

Z 2 234 pacientů s ložiskovou psoriázou exponovaných risankizumabu bylo 243 ve věku 65 let nebo starších a 24 ve věku 75 let nebo starších. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 72 ve věku 65 let nebo starších a 5 bylo věku 75 let nebo starších.
Z 1 512 pacientů s ulcerózní kolitidou exponovaných risankizumabu bylo 103 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 8 pacientů ve věku 75 let nebo starších. Mezi staršími a mladšími pacienty, kteří dostávali risankizumab, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici risankizumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku risankizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly sérové hladiny kreatininu, clearance kreatininu nebo markery hepatálních funkcí (ALT/AST/bilirubin) významný dopad na clearance risankizumabu u pacientů s psoriázou, s Crohnovou chorobou či s ulcerózní kolitidou.

Jako IgG1 monoklonální protilátka je risankizumab eliminován hlavně intracelulárním katabolismem a neočekává se, že bude metabolizován enzymy hepatálního cytochromu P450 nebo že bude vylučován ledvinami.

Tělesná hmotnost

Clearance risankizumabu a distribuční objem se zvyšují se zvyšující se tělesnou hmotností, což může vést ke snížení účinnosti u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (> 130 kg). Tato pozorování jsou nicméně založena na omezeném počtu pacientů s ložiskovou psoriázou. Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na expozici risankizumabu nebo jeho účinnost u psoriatické artritidy, Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy. V současné době se nedoporučuje žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví nebo rasa

Clearance risankizumabu nebyla významně ovlivněna pohlavím nebo rasou u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, s Crohnovou chorobou nebo s ulcerózní kolitidou. V klinické farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici risankizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, včetně farmakologických hodnocení bezpečnosti, rozšířených prenatálních a postnatálních studií vývojové toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden, což vedlo k expozicím 10krát vyšším než klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 39krát vyšším než klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby. U ulcerózní kolitidy byly expozice 5krát vyšší než klinické expozice během indukce při dávce 1 200 mg intravenózně každé 4 týdny a 65krát nebo 32krát vyšší než klinické expozice při udržovací dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů.

Studie mutagenity a karcinogenity nebyly u risankizumabu provedeny. V 26týdenní studii chronické toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (7násobek klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 28násobek klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby a 3násobek klinické expozice během indukce při dávce 1 200 mg intravenózně každé 4 týdny a 45násobek nebo 23násobek klinické expozice při udržovací dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u ulcerózní kolitidy) nebyly pozorovány žádné pre-neoplastické nebo neoplastické změny a nebyla zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita nebo kardiovaskulární účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová 98%
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

<u>Zředěný roztok pro intravenózní infuzi</u>

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 20 hodin při 2 °C až 8 °C (chráněno před světlem) nebo až 8 hodin při pokojové teplotě (chráněno před slunečním světlem). Doba uchovávání při pokojové teplotě začíná po přípravě zředěného roztoku. Infuze má být dokončena do 8 hodin po naředění v infuzním vaku. Vystavení světlu v místnosti je akceptovatelné během uchovávání při pokojové teplotě a podávání.

Z mikrobiologického hlediska má být připravená infuze použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou odpovědností uživatele a doba uchovávání nemá být delší než 20 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10,0 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce uzavřené potaženou brombutylovou pryžovou zátkou.

Přípravek Skyrizi je dostupný v baleních po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztoky se mají před podáním zkontrolovat z hlediska obsahu cizorodých částic a změny barvy. Roztok má být bezbarvý až slabě žlutý a čirý až mírně opalizující. Tekutina může obsahovat nepatrné bílé nebo čiré částice. Léčivý přípravek ani naředěné roztoky se nemají používat, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje cizí částice.

Návod k naředění

Tento léčivý přípravek má být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky. Před podáním se musí naředit.

Infuzní roztok se připravuje naředěním koncentrátu do intravenózního infuzního vaku nebo skleněné lahve obsahující 5% dextrózu ve vodě (D5W) nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na konečnou koncentraci přibližně 1,2 mg/ml až 6 mg/ml. Pokyny pro ředění podle pacientovy indikace jsou uvedeny v tabulce níže.

Indikace	**Intravenózní indukční dávka**	**Počet lahviček přípravku Skyrizi 600 mg/10 ml**	**Celkový objem 5% dextrózy nebo infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)**
Crohnova choroba	600 mg	1	100 ml nebo 250 ml nebo 500 ml
Ulcerózní kolitida	1 200 mg	2	250 ml nebo 500 ml

Před zahájením intravenózní infuze má mít obsah intravenózního infuzního vaku nebo skleněné lahve pokojovou teplotu.

Naředěný roztok podávejte v infuzi po dobu alespoň jedné hodiny u dávky 600 mg; a po dobu alespoň dvou hodin u dávky 1 200 mg.

Roztok v injekční lahvičce a naředěné roztoky se nemají protřepávat.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1361/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce
Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce
Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje 360 mg risankizumabu v 2,4 ml roztoku.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje 180 mg risankizumabu v 1,2 ml roztoku.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 180 mg risankizumabu v 1,2 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná v ovariálních buňkách čínských křečíků za použití technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,24 mg polysorbátu 20 v jedné 180mg dávce a 0,48 mg polysorbátu 20 v jedné 360mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční léčby nebo biologické léčby.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční léčby nebo biologické léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určený pro použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je přípravek Skyrizi indikován.

Dávkování

Crohnova choroba

Doporučená dávka je 600 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8, následovaná subkutánní injekcí v dávce 360 mg v týdnu 12 a následně každých 8 týdnů. U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby.

Dávkování přípravku v režimu úvodního intravenózního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrn údajů o přípravku Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Ulcerózní kolitida

Doporučená indukční dávka je 1 200 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8. Od týdne 12 a poté každých 8 týdnů je doporučená udržovací dávka založena na individuálním stavu pacienta:

- Dávka 180 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s dostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci
- Dávka 360 mg podávaná subkutánní injekcí je doporučena u pacientů s nedostatečným zlepšením aktivity onemocnění po indukci

U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby.

Dávkování přípravku v režimu úvodního intravenózního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených intervalech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).
Existují jen omezené informace u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku přípravku Skyrizi. Obecně se neočekává, že tyto stavy budou mít významný dopad na farmakokinetiku monoklonálních protilátek, a proto úprava dávkování není považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Skyrizi v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dětí ve věku 0–17 let nebyly stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Skyrizi se podává subkutánní injekcí.

Injekce se má podat do stehna nebo břicha. Injekce přípravku Skyrizi se nemá podávat do oblastí, kde je kůže citlivá, s podlitinami, erytematózní, s induracemi nebo poškozená.

Pacienti si mohou přípravek Skyrizi aplikovat sami po proškolení v technice podávání subkutánní injekce. Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním přípravku přečetli bod 7 „Návod k použití“, který je uvedený v příbalové informaci.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Pro podání 180mg udržovací dávky má být aplikována jedna předplněná injekční stříkačka.

Pro podání 360mg udržovací dávky mají být aplikovány dvě předplněné injekční stříkačky. Tyto dvě injekce mají být podány do různých anatomických oblastí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Risankizumab může zvyšovat riziko infekce.

U pacientů s chronickým infekčním onemocněním, anamnézou recidivující infekce nebo známými rizikovými faktory pro infekci má být risankizumab používán s opatrností. Léčba risankizumabem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena.

Pacienti léčení risankizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, má být pacient pečlivě sledován a risankizumab nemá být podáván do vymizení příznaků infekčního onemocnění.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s předchozí anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

Očkování

Před zahájením léčby risankizumabem má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti léčení risankizumabem nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Při používání risankizumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,24 mg polysorbátu 20 v jedné 180mg dávce a 0,48 mg polysorbátu 20 v jedné 360mg dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 180mg a 360mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léčivé přípravky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Současně podávaná imunosupresivní léčba

Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků, nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání risankizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Z bezpečnostních důvodů je preferováno risankizumab během těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se risankizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, přičemž brzy se koncentrace snižují; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Na

základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

Fertilita

Účinek risankizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risankizumab nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích (15,6 % u Crohnovy choroby a 26,2 % u ulcerózní kolitidy).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky risankizumabu z klinických studií (tabulka 1) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vychází z následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Tinea[b]
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy[c]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus Vyrážka Ekzém
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava[d] Reakce v místě injekce[e]

[a] Patří sem: infekce dýchacích cest (virové, bakteriální nebo nespecifikované), sinusitida (včetně akutní), rinitida, nazofaryngitida, faryngitida (včetně virové), tonzilitida, laryngitida, tracheitida
[b] Patří sem: tinea nohou, třísel, těla, tinea versicolor, tinea rukou, onychomykóza, mykotická infekce kůže
[c] Patří sem: bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, bolest hlavy při sinusitidě
[d] Patří sem: únava, astenie, malátnost
[e] Patří sem: podlitina v místě injekce, erytém, hematom, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce, otok, indurace, hypersenzitivita, uzliny, vyrážka, kopřivka, vezikuly, pocit tepla, erytém v místě injekce, extravazace v místě injekce, reakce v místě injekce, otok v místě injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psoriáza

Infekce

V průběhu celého programu zaměřeného na psoriázu, včetně dlouhodobé expozice risankizumabu, byl podíl infekcí 75,5 příhod na 100 pacientoroků. Většina případů byla nezávažná a mírná až středně těžká a nevedla k přerušení léčby risankizumabem. Podíl závažných infekcí byl 1,7 příhod na 100 pacientoroků (viz bod 4.4).

Crohnova choroba

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 83,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání se 117,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání s 16,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 57,7 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání se 76,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 6,0 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 5,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Ulcerózní kolitida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 78,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání se 74,2 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,0 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání s 5,4 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 67,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 56,5 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 64,6 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 1,1 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 0,6 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 2,3 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Imunogenita

U pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních Crohnovy choroby zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 3,4 % (2/58) hodnocených pacientů a neutralizující protilátky u 0 % (0/58) hodnocených pacientů.

U pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou (180 mg nebo 360 mg) po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních ulcerózní kolitidy zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 8,9 % (8/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 4,4 % (4/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg a neutralizující protilátky u 6,7 % (6/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 2,2 % (2/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg.

Hladiny protilátek proti risankizumabu, včetně neutralizujících protilátek nebyly spojeny se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené informace o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC18

Mechanismus účinku

Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje risankizumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii u pacientů s psoriázou byla po jednotlivých dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 v kůži. V psoriatických lézích byly také pozorovány snížení tloušťky epidermis, infiltrace zánětlivými buňkami a exprese markerů psoriázy.

Ve fázi 2 studie u pacientů s Crohnovou chorobou byla po několika dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 ve střevní tkáni. Po více dávkách v indukčních studiích fáze 3 u pacientů s Crohnovou chorobou bylo rovněž pozorováno snížení hladiny fekálního kalprotektinu (*faecal calprotectin,* FCP), sérového C reaktivního proteinu (CRP) a IL-22. Pokles FCP, CRP a IL-22 v séru se udržel až do týdne 52 udržovací studie.

Ve fázi 2b/3 studie u pacientů s ulcerózní kolitidou bylo v týdnu 12 indukční studie pozorováno statisticky významné a klinicky významné snížení hladin zánětlivých biomarkerů FCP a CRP a biomarkeru IL-22 v séru, který souvisí s dráhou IL-23, oproti výchozím hodnotám. Pokles FCP, CRP a IL-22 v séru se udržel až do týdne 52 udržovací studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny u 1 419 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 16 let a starší s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 až 450, průměrnou denní frekvencí stolic (SF) ≥ 4 a/nebo průměrným denním skóre bolesti břicha (APS) ≥ 2 a jednoduchým endoskopickým skóre pro CD (SES-CD) ≥ 6 nebo ≥ 4 v případě izolovaného onemocnění ilea s vyloučením zužující se komponenty a potvrzeným centrálním hodnotitelem.

Byly provedeny dvě 12týdenní intravenózní indukční studie (ADVANCE a MOTIVATE), které zahrnovaly 12týdenní období prodloužení pro pacienty, kteří nedosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS (≥ 30% pokles SF a/nebo ≥ 30% pokles APS a obojí ne horší než výchozí hodnota) v týdnu 12. Po studiích ADVANCE a MOTIVATE následovala 52týdenní randomizovaná studie s vysazením subkutánní udržovací léčby (FORTIFY), do které byli zařazeni pacienti s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na intravenózní indukční léčbu, což představuje nejméně 64 týdnů léčby.

Studie ADVANCE a MOTIVATE

Ve studiích ADVANCE a MOTIVATE byli pacienti randomizováni k podávání risankizumabu v dávce 600 mg (doporučená dávka), 1 200 mg nebo placeba v týdnech 0, 4. a 8.

Ve studii ADVANCE u 58 % (491/850) pacientů došlo k selhání nebo intoleranci léčby jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby) a u 42 % (359/850) subjektů došlo k selhání nebo intoleranci léčby konvenčními terapiemi, ale ne biologickými terapiemi (bez předchozího selhání biologické léčby). Ve studii ADVANCE bylo mezi pacienty bez předchozího selhání biologické léčby 87 % (314/359) pacientů, kteří doposud nebyli léčeni biologickou léčbou, a zbývajících 13 % pacientů již biologickou léčbu užívalo, ale nikdy u nich nedošlo k selhání léčby nebo se u nich neprojevila intolerance. U všech pacientů ve studii MOTIVATE došlo k předchozímu selhání biologické léčby.

V obou studiích větší podíl pacientů léčených risankizumabem dosáhl koprimárních cílových parametrů klinické remise v týdnu 12 a endoskopické odpovědi v týdnu 12 v porovnání s placebem. Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS a klinická remise byly u pacientů léčených risankizumabem významné již v týdnu 4 a dále se zlepšovaly až do týdne 12 (tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studiích ADVANCE a MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo intravenózně (n=175) %	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=336) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**	**Placebo intravenózně (n=187) %**	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=191) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**
Koprimární cílové parametry						
Klinická remise v týdnu 12[e]	22 %	43 %	22 % [14 %; 30 %][a]	19 %	35 %	15 % [6 %; 24 %][b]
Endoskopická odpověď v týdnu 12[f]	12 %	40 %	28 % [21 %; 35 %][a]	11 %	29 %	18 % [10 %; 25 %][a]
Dodatečné cílové parametry						
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS v týdnu 4[g]	31 %	46 %	15 % [6 %; 23 %][b]	32 %	45 %	14 % [4 %; 23 %][c]
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS v týdnu 12 [g]	42 %	63 %	21 % [12 %; 30 %][a]	39 %	62 %	23 % [13 %; 33 %][a]
CDAI < 150 v týdnu 4	10 %	18 %	8 % [1 %; 14 %][c]	11 %	21 %	10 % [2 %; 17 %][c]
CDAI < 150 v týdnu 12	25 %	45 %	21 % [12 %; 29 %][a]	20 %	42 %	22 % [13 %; 31 %][a]
Zhojení sliznice v týdnu 12[h]	(n=173) 8 %	(n=336) 21 %	14 % [8 %; 19 %][a]	(n=186) 4 %	(n=190) 14 %	9 % [4 %; 15 %][b]
Endoskopická remise v týdnu 12[i]	9 %	24 %	15 % [9 %; 21 %][a]	4 %	19 %	15 % [9 %; 21 %][a]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,05$.
[d] Upravený léčebný rozdíl.
[e] Klinická remise na základě hodnocení SF/APS: průměrná denní SF ≤ 2,8 a ne horší než výchozí hodnota a průměrné denní AP skóre ≤ 1 a ne horší než výchozí hodnota.
[f] Endoskopická odpověď: více než 50% pokles SES-CD oproti výchozí hodnotě nebo pokles nejméně o 2 body u pacientů s výchozím skóre 4 a izolovaným onemocněním ilea.
[g] Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS: ≥ 60% pokles průměrného denního skóre SF a/nebo ≥ 35% pokles průměrného denního skóre AP a obojí ne horší než výchozí hodnota a/nebo klinická remise.
[h] Zhojení sliznice: Dílčí skóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u subjektů s dílčím skóre ≥ 1 na začátku studie.
[i] Endoskopická remise: SES-CD ≤ 4 a snížení alespoň o 2 body oproti výchozí hodnotě a žádné dílčí skóre větší než 1 v žádné jednotlivé proměnné.

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem poklesu výchozího CDAI nejméně o 100 bodů ve srovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$).

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem zvýšené klinické odpovědi v hodnocení SF/APS a endoskopické odpovědi ve srovnání s placebem (ADVANCE,

risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, p < 0,001).

Výsledky pro koprimární cílové parametry u podskupin pacientů (bez povolení multiplicit) s předchozím selháním biologické léčby a bez něj jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti v týdnu 12 u podskupin pacientů s předchozím selháním biologické léčby a u pacientů bez předchozího selhání biologické léčby ve studii ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo intravenózně	**Risankizumab 600 mg**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Klinická remise podle SF/AP skóre			
Předchozí selhání biologické léčby	23 % (n=97)	41 % (n=195)	18 % [7 %; 29 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	21 % (n=78)	48 % (n=141)	27 % [15 %; 39 %]
Endoskopická odpověď			
Předchozí selhání biologické léčby	11 % (n=97)	33 % (n=195)	21 % [12 %; 31 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	13 % (n=78)	50 % (n=141)	38 % [27 %; 49 %]

Ve studii ADVANCE vyšší procento pacientů léčených risankizumabem s předchozím selháním biologické léčby a bez něj dosáhlo CDAI < 150 v porovnání s placebem (s předchozím selháním biologické léčby, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; bez předchozího selhání biologické léčby, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

Hospitalizace spojené s Crohnovou chorobou

Podíl hospitalizací spojených s Crohnovou chorobou až do týdne 12 byl nižší u pacientů s risankizumabem v porovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, p ≤ 0,01).

Studie FORTIFY

Udržovací studie FORTIFY hodnotila 462 pacientů s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na 12týdenní indukční léčbu intravenózně podávaným risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE. Pacienti byli randomizovaní k pokračování udržovacího režimu subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg (doporučená dávka), nebo subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg každých 8 týdnů, nebo k vysazení indukční dávky risankizumabu a podávání placeba subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů.

Koprimární cílové parametry byly klinická remise v týdnu 52 a endoskopická odpověď v týdnu 52. Koprimární cílové parametry byly také hodnoceny u pacientů s předchozím selháním biologické léčby a bez něj (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FORTIFY v týdnu 52 (64 týdnů od zahájení léčby indukční dávkou)

	FORTIFY		
	Risankizumab intravenózní indukce / placebo subktutánně[f] (n=164) %	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=141) %**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Koprimární cílové parametry			
Klinická remise	40 %	52 %	15 % [5 %; 25 %][a,g]
Předchozí selhání biologické léčby	34 % (n=123)	48 % (n=102)	14 % [1 %; 27 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	56 % (n=41)	62 % (n=39)	5 % [-16 %; 27 %]
Endoskopická odpověď	22 %	47 %	28 % [19 %; 37 %][b,g]
Předchozí selhání biologické léčby	20 % (n=123)	44 % (n=102)	23 % [11 %; 35 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	27 % (n=41)	54 % (n=39)	27 % [6 %; 48 %]
Dodatečné cílové parametry			
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS	49 %	59 %	13 % [2 %; 23 %][c,g]
Udržení klinické remise[h]	(n=91) 51 %	(n=72) 69 %	21 % [6 %; 35 %][d,g]
Endoskopická remise	13 %	39 %	28 % [20 %; 37 %][c,g]
Zhojení sliznice	n=162 10 %	n=141 31 %	22 % [14 %; 30 %][c,g]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,001$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[d] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,01$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[e] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,05$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[f] Skupina jen s indukční léčbou zahrnovala pacienty, u kterých došlo ke klinické odpovědi na indukční terapii risankizumabem a v udržovací studii (FORTIFY) byli randomizovaní na placebo.
[g] Upravený léčebný rozdíl.
[h] Udržení klinické remise: klinická remise v týdnu 52 u subjektů s klinickou remisí v týdnu 0.

Hluboká remise (klinická remise a endoskopická remise) v týdnu 52 byla zaznamenána častěji u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (28 %, resp. 10 %, nominální $p < 0,001$).

V týdnu 52 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem CDAI < 150 v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (52 %, resp. 41 %, nominální $p \leq 0,01$).Vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem dosáhlo snížení výchozí hodnoty CDAI alespoň o 100 bodů v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (62 %, resp. 48 %, nominální $p \leq 0,01$).

Celkem 91 pacientům, u nichž nebyla prokázána klinická odpověď v hodnocení SF/APS 12 týdnů po indukci risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE, byla podána subkutánní dávka 360 mg risankizumabu v týdnech 12 a 20. Z těchto pacientů dosáhlo 64 % (58/91) klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 24; 33 z pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS, bylo zařazeno do studie FORTIFY a podávání risankizumabu v dávce 360 mg subkutánně pokračovalo každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů. Z těchto pacientů 55 % (18/33) dosáhlo klinické remise a 45 % (15/33) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Během studie FORTIFY došlo u 30 subjektů ke ztrátě odpovědi na léčbu risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a byla jim podána záchranná léčba risankizumabem (jednorázová dávka 1 200 mg intravenózně, následovaná dávkou 360 mg subkutánně každých 8 týdnů). Z těchto pacientů 57 % (17/30) dosáhlo klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 52. Kromě toho 20 % (6/30) pacientů dosáhlo klinické remise a 34 % (10/29) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Výsledky průzkumu souvisejícího se zdravím a kvalitou života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí Dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) a 36položkového Dotazníku kvality života SF-36 (*Short Form Health Survey*, SF-36). Zlepšení únavy bylo hodnoceno pomocí dotazníku k funkčnímu hodnocení terapie chronických onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Pracovní produktivita byla hodnocena pomocí dotazníku pro měření pracovní výkonnosti a omezení aktivity (*Work Productivity and Activity Impairment CD,* WPAI-CD).

V týdnu 12 studií ADVANCE a MOTIVATE dosáhli pacienti léčení risankizumabem klinicky významného zlepšení oproti výchozímu stavu v celkovém skóre IBDQ, ve všech doménových skórech IBDQ (střevní symptomy, systémové funkce, emoční funkce a sociální funkce), v souhrnném skóre fyzických a psychických složek SF-36, ve skóre FACIT-Fatigue a WPAI-CD ve srovnání s placebem. V dotazníku WPAI-CD bylo konkrétně ve studii ADVANCE prokázáno menší ovlivnění při práci, celkové ovlivnění práce a menší ovlivnění aktivity a ve studii MOTIVATE bylo zaznamenáno menší ovlivnění aktivity. Tato zlepšení se udržela u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem subkutánně v týdnu 52 ve studii FORTIFY.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 18 let a ≤ 80 let s adaptovaným Mayo skóre (aMS) 5 až 9 (podle Mayo skórovacího systému, s výjimkou celkového hodnocení lékařem) s endoskopickým subskóre (ES) 2 nebo 3 při screeningové endoskopii, potvrzeným centrálním hodnocením.

Intravenózní indukční studie (INSPIRE) trvající po dobu 12 týdnů, která zahrnovala 12týdenní prodlouženou fázi pro pacienty, kteří nedosáhli klinické odpovědi [definované jako pokles aMS o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě a pokles subskóre rektálního krvácení (*rectal bleeding subscore*, RBS) o ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1] v týdnu 12. Po studii INSPIRE následovala 52týdenní randomizovaná studie s vysazením subkutánní udržovací léčby (COMMAND), do které byli zařazeni pacienti s klinickou odpovědí na 12týdenní intravenózní indukční léčbu risankizumabem, což představuje nejméně 64 týdnů léčby.

Studie INSPIRE

Ve studii INSPIRE bylo 975 pacientů randomizováno a dostalo risankizumab v dávce 1 200 mg nebo placebo v týdnech 0, 4 a 8.

Ve studii INSPIRE došlo u 52 % (503/975) pacientů k selhání (nedostatečné odpovědi nebo intoleranci) jedné nebo více biologických terapií, léčby inhibitory JAK a/nebo modulátory receptoru

S1P. Z těchto 503 pacientů došlo u 488 (97 %) k selhání biologické léčby a u 90 (18 %) k selhání léčby inhibitory JAK.

Zařazeným pacientům bylo povoleno perorálně užívat stabilní dávku kortikosteroidů (až 20 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), imunomodulátorů a aminosalicylátů. Na počátku studie INSPIRE užívalo 36 % pacientů kortikosteroidy, 17 % pacientů imunomodulátory a 73 % pacientů aminosalicyláty. Aktivita onemocnění byla u pacientů středně těžká (aMS ≤ 7) u 58 % pacientů a těžká (aMS > 7) u 42 % pacientů.

Ve studii INSPIRE dosáhl primárního cílového parametru klinické remise podle aMS [definované jako subskóre frekvence stolice (SFS) ≤ 1 a ne vyšší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti] v týdnu 12 významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání se skupinou s placebem (tabulka 5). Výsledky primárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii INSPIRE v týdnu 12

Cílový parametr	**Placebo intravenózně (n=325) %**	**Risankizumab 1 200 mg intravenózně (n=650) %**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Aktivita onemocnění a příznaky ulcerózní kolitidy			
Klinická remise[ab]	6 %	20 %	14 %[f] [10 %; 18 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	4 % (n=170)	11 % (n=333)	7 % [3 %; 12 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	8 % (n=155)	30 % (n=317)	21 % [15 %; 28 %]
Klinická odpověď[c]	36 %	64 %	29 %[f] [22 %; 35 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=170)	55 % (n=333)	24 % [15 %; 33 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	41 % (n=155)	74 % (n=317)	33 % [24 %; 42 %]
Endoskopické a histologické hodnocení			
Hojení sliznice[d]	12 %	37 %	24 %[f] [19 %; 29 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	10 % (n=170)	26 % (n=333)	16 % [9 %; 22 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	14 % (n=155)	48 % (n=317)	33 % [26 %; 41 %]
Histologicko-endoskopické hojení sliznice[e]	8 %	24 %	17 %[f] [12 %; 21 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	7% (n=170)	16% (n=333)	9 % [3 %; 14 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	8 % (n=155)	33% (n=317)	25 % [18 %; 32 %]

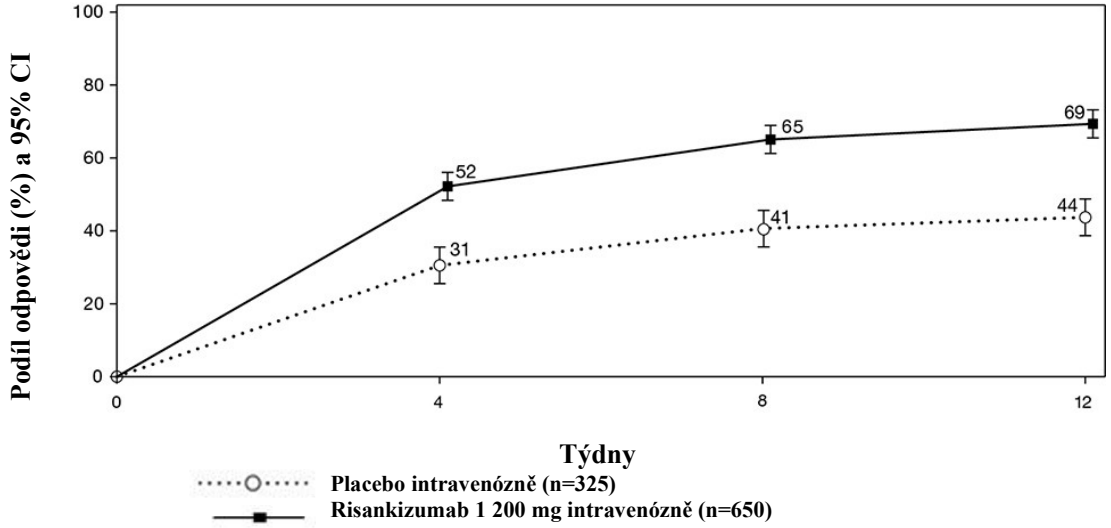
[a] Primární cílový parametr
[b] Klinická remise podle aMS: SFS ≤ 1 a ne větší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[c] Klinická odpověď podle aMS: pokles oproti výchozí hodnotě ≥ 2 body a ≥ 30 % a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1
[d] ES ≤ 1 bez známek křehkosti

[e] ES ≤ 1 bez známek křehkosti a Geboesovo skóre ≤ 3,1 (což znamená infiltraci neutrofily v < 5 % krypt, žádné destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň)
[f] p < 0,00001, upravený léčebný rozdíl (95% CI)

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Částečně adaptované Mayo skóre (*partial adapted Mayo score*, paMS) se skládá ze SFS a RBS. Klinická odpověď podle paMS je definována jako pokles o ≥ 1 bod a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤ 1. Výsledky klinické odpovědi podle paMS v průběhu času ve studii INSPIRE jsou uvedeny na obrázku 1. Nástup účinnosti byl rychlý, přičemž větší podíl pacientů léčených risankizumabem dosáhl klinické odpovědi již v týdnu 4 ve srovnání se skupinou s placebem (52 % vs. 31 %, p < 0,00001).

Obrázek 1. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle paMS v průběhu času v indukční studii INSPIRE



Významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem neměl v týdnu 12 bolesti břicha (36 % vs. 26 %, p < 0,01) a neměl žádné nucení na stolici (44 % vs. 28 %, p < 0,00001).

Další příznaky ulcerózní kolitidy

Počet epizod fekální inkontinence za týden se v týdnu 12 významně snížil u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (změna oproti výchozí hodnotě u risankizumabu = -3,8, u placeba = -2,2, p = 0,00003).

Podíl pacientů, kteří neměli noční stolici, byl v týdnu 12 významně vyšší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (67 % vs. 43 %, p < 0,00001).

Podíl pacientů, kteří neměli tenesmus, byl v týdnu 12 významně vyšší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (49 % vs. 30 %, p < 0,00001).

Počet dnů s přerušením spánku kvůli příznakům ulcerózní kolitidy za týden v týdnu 12 významně více poklesl u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (změna oproti výchozí hodnotě u risankizumabu = -2,5, u placeba = -1,5, p < 0,00001).

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Podíl hospitalizací v souvislosti s ulcerózní kolitidou v týdnu 12 byl významně nižší u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (1 % vs. 6 %, p < 0,00001).

Prodloužená léčba u pacientů, kteří neodpovídali na léčbu v týdnu 12

Celkem 141 pacientům, u nichž nebyla prokázána klinická odpověď v týdnu 12 indukce risankizumabem ve studii INSPIRE, byla v týdnu 12 a týdnu 20 subkutánně podána dávka 180 mg nebo 360 mg risankizumabu. Ze 71 pacientů, kterým byl podán risankizumab v dávce 180 mg subkutánně, a 70 pacientů, kterým byl podán risankizumab v dávce 360 mg subkutánně, jich dosáhlo ve 24. týdnu klinické odpovědi 56 %, respektive 57 %.

Studie COMMAND

Udržovací studie COMMAND hodnotila 548 pacientů s klinickou odpovědí po 12 týdnech indukční léčby risankizumabem podávaným intravenózně ve studii INSPIRE. Pacienti byli randomizováni k podávání udržovacího režimu risankizumabu v dávce 180 mg subkutánně nebo v dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů, nebo k vysazení indukční léčby risankizumabem a podávání placeba subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů.

Ve studii COMMAND došlo před začátkem indukční léčby u 75 % (411/548) pacientů k selhání (nedostatečné odpovědi nebo intoleranci) jedné nebo více biologických terapií, léčby inhibitory JAK a/nebo modulátory receptoru. Z těchto 411 pacientů došlo u 407 (99 %) k selhání biologické léčby a u 78 (19 %) k selhání léčby inhibitory JAK.

Ve studii COMMAND dosáhla primárního cílového parametru klinické remise podle aMS v týdnu 52 významně větší část z výše uvedených 548 pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně nebo risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty s placebem (viz tabulka 6). Výsledky primárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii COMMAND v týdnu 52 (64 týdnů od zahájení léčby indukční dávkou)

Cílový parametr	**Risankizumab intravenózní indukce / placebo subkutánně+ (n=183) %**	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně (n=179) %**	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=186) %**	**Léčebný rozdíl (97,5% CI)++**	
				Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 180 mg subkutánně	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně**
Aktivita onemocnění a příznaky ulcerózní kolitidy					
Klinická remise[ab]	25 %	40 %	38 %	16 %[h] [6 %; 27 %]	14 %[h] [4 %; 24 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	23 % (n=138)	37 % (n=134)	29 % (n=139)	13 % [1 %; 26 %]	6 % [-6 %; 18 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=45)	51 % (n=45)	62 % (n=47)	20 % [-3 %; 43 %]	31 % [8 %; 53 %]
Udržení klinické remise[c]	40 % (n=53)	70 % (n=44)	50 % (n=40)	29 %[h] [7 %; 51 %]	13 %[k] [-11 %; 36 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	37 % (n=35)	65 % (n=26)	44 % (n=25)	28 % [0 %; 56 %]	7 % [-22 %; 36 %]

bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	44 % (n=18)	77 % (n=18)	60 % (n=15)	33 % [-2 %; 67 %]	16 % [-23 %; 54 %]
Klinická remise bez kortikosteroidů[d]	25 %	40 %	37 %	16 %[h] [6 %; 26 %]	14 %[h] [3 %; 24 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	23 % (n=138)	36 % (n=134)	29 % (n139)	13 % [0 %; 25 %]	6 % [-6 %; 18 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	31 % (n=45)	51 % (n=45)	60 % (n=47)	20 % [-3 %; 43 %]	28 % [6 %; 51 %]
Klinická odpověď[e]	52 %	68 %	62 %	17 %[i] [6 %; 28 %]	11 %[j] [0 %; 23 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	46 % (n=138)	63 % (n=134)	57 % (n=139)	18 % [4 %; 31 %]	11 % [-2 %; 25 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	71 % (n=45)	82 % (n=45)	79 % (n=47)	11 % [-9 %; 31 %]	8 % [-13 %; 28 %]
Endoskopické a histologické hodnocení					
Hojení sliznice[f]	32 %	51 %	48 %	20 %[h] [9 %; 31 %]	17 %[h] [7 %; 28 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	30 % (n=138)	48 % (n=34)	39 % (n=139)	17 % [4 %; 30 %]	8 % [-4 %; 21 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	36 % (n=45)	60 % (n=45)	76 % (n=47)	24 % [1 %; 47 %]	41 % [19 %; 62 %]
Histologicko-endoskopické hojení sliznice[g]	23 %	43 %	42 %	20 %[h] [10 %; 31 %]	20 %[h] [10 %; 30 %]
selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	22 % (n=138)	39 % (n=134)	33 % (n=139)	17 % [5 %; 29 %]	11 % [-1 %; 23 %]
bez selhání biologické léčby a/nebo léčby inhibitory JAK	29 % (n=45)	55 % (n=45)	69 % (n=47)	26 % [3 %; 49 %]	40 % [19 %; 62 %]

[+] Skupinu pouze s indukční léčbou tvořili pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi na indukční léčbu risankizumabem a byli randomizováni k podávání placeba v udržovací studii (COMMAND).
[++] Upravený rozdíl pro celkový léčebný rozdíl.
[a] Primární cílový parametr
[b] Klinická remise podle aMS: SFS ≤ 1 a ne větší než výchozí hodnota, RBS = 0 a ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[c] Klinická remise podle aMS v týdnu 52 mezi pacienty, kteří dosáhli klinické remise na konci indukční léčby
[d] Klinická remise podle aMS v týdnu 52 a bez kortikosteroidů po ≥ 90 dní
[e] Klinická odpověď podle aMS: pokles oproti výchozí hodnotě ≥ 2 body a ≥ 30 % a pokles RBS ≥ 1 nebo absolutní RBS ≤
[f] ES ≤ 1 bez známek křehkosti
[g] ES ≤ 1 bez známek křehkosti a Geboesovo skóre ≤ 3,1 (což znamená infiltraci neutrofily v < 5 % krypt, žádné destrukce krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň)
[h] Statisticky významné v rámci kontroly multiplicity pro srovnání risankizumabu s placebem (p ≤ 0,01).
[i] Nominální p ≤ 0,01 pro srovnání risankizumabu s placebem
[j] Nominální p ≤ 0,05 pro srovnání risankizumabu s placebem

[k] p = 0,2234

Klinická aktivita onemocnění a příznaky

Významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem neměl v týdnu 52 bolesti břicha (47 % vs. 30 %, p < 0,001) a neměl žádné nucení na stolici (54 % vs. 31 %, p < 0,00001). Větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem neměl v týdnu 52 žádné nucení na stolici (49 % vs. 31 %, p < 0,001) a početně vyšší podíl pacientů neměl v týdnu 52 bolesti břicha ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (38 % vs. 30 %, p = 0,0895).

Další příznaky ulcerózní kolitidy

Podíl pacientů, které neměli noční stolici, byl v týdnu 52 vyšší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (42 % a 43 % vs. 30 %, p < 0,01 a p < 0,001).

Podíl pacientů, kteří neměli tenesmus, byl v týdnu 52 vyšší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (37 % a 37 % vs. 23 %, p < 0,01).

Hospitalizace související s ulcerózní kolitidou

Výskyt hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou byl do 52. týdne početně nižší u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (0,6 na 100 pacientoroků a 1,2 na 100 pacientoroků vs. 3,1 na 100 pacientoroků, p = 0,0949 a p = 0,2531).

Endoskopické a histologické hodnocení

Endoskopická remise (normalizace endoskopického vzhledu sliznice) byla definována jako ES 0. V týdnu 12 studie INSPIRE dosáhl endoskopické remise významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s pacienty s placebem (11 % vs. 3 %, p < 0,00001). V týdnu 52 studie COMMAND dosáhl endoskopické remise významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (23 % a 24 % vs. 15 %, p < 0,05).

Hluboké hojení sliznice bylo definováno jako ES 0 a Geboesovo skóre < 2,0 (což znamená, že v kryptách nebo lamina propria nejsou žádné neutrofily a nezvyšuje se počet eozinofilů, nedochází k destrukci krypt a nejsou přítomny žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň). V týdnu 12 studie INSPIRE dosáhl významně větší podíl pacientů léčených risankizumabem hlubokého hojení sliznice ve srovnání s pacienty s placebem (6 % vs. 1 %, p < 0,00001). V týdnu 52 studie COMMAND dosáhl hlubokého hojení sliznice početně vyšší podíl pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (13 % a 16 % vs. 10 %, p = 0,2062 a p = 0,0618).

Ve studii COMMAND bylo mezi pacienty, kteří dosáhli hojení sliznice na konci indukce, pozorováno udržení hojení sliznice v týdnu 52 (ES ≤ 1 bez křehkosti) u většího podílu pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a risankizumabem

intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně ve srovnání s pacienty léčenými risankizumabem intravenózně / s placebem (74 % a 54 % vs. 47 %, p < 0,01 a p = 0,5629).

Záchranná léčba

Během studie COMMAND byla pacientům, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu risankizumabem subkutánně, podávána záchranná léčba risankizumabem (jedna indukční dávka intravenózně, následovaná dávkou 360 mg subkutánně každých 8 týdnů). Mezi těmito pacienty dosáhlo klinické odpovědi v 52. týdnu 85 % (17/20) ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 74 % (26/35) ve skupině léčené risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně. Kromě toho dosáhlo v 52. týdnu 24 % (6/25) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 35 % (13/37) pacientů ve skupině léčené risankizumabem 360 mg subkutánně klinické remise podle aMS a 38 % (10/26) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 45 % (17/38) pacientů ve skupině léčené risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně endoskopického zlepšení.

Respondéři ve 24. týdnu

Celkem 100 pacientům, u nichž nebyla po 12 týdnech indukční léčby prokázána klinická odpověď, byl v týdnu 12 a týdnu 20 podáván subkutánně risankizumab v dávce 180 mg (n=56) nebo 360 mg (n=44), v týdnu 24 u nich byla prokázána klinická odpověď a v rámci studie COMMAND se pokračovalo v podávání risankizumabu v dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů. Mezi těmito pacienty dosáhlo v 52. týdnu 46 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 45 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně klinické odpovědi podle aMS a 18 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně a 23 % pacientů léčených risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně klinické remise podle aMS.

Výsledky průzkumu souvisejícího se zdravím a kvalitou života

Pacienti léčení risankizumabem dosáhli klinicky významného zlepšení podle Dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) (střevní symptomy, systémové funkce, emoční funkce a sociální funkce) oproti výchozí hodnotě ve srovnání s pacienty s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ v týdnu 12 činily u pacientů léčených risankizumabem 42,6 bodů ve srovnání s 24,3 body u pacientů s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ v týdnu 52 byly 52,6 bodů u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně, 50,3 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a 35,0 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / s placebem.

U pacientů, kterým byl podáván risankizumab, došlo v týdnu 12 ve srovnání s pacienty s placebem k významně většímu zlepšení u únavy oproti výchozí hodnotě, měřeno skórem FACIT-F. Změny oproti výchozí hodnotě ve skóre FACIT-F v týdnu 12 byly 7,9 u pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s 3,3 u pacientů s placebem. Změny oproti výchozí hodnotě ve skóre FACIT-F v týdnu 52 byly 10,9 bodů u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 180 mg subkutánně, 10,3 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a 7,0 u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / s placebem.

<u>Pediatrická populace</u>

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skyrizi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika risankizumabu byla u pacientů s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritidou a u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobná.

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávce v rozmezí dávek 18 až 360 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podaných intravenózně.

Po subkutánním podání risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy mezi 3–14 dny po podání s odhadovanou absolutní biologickou dostupností 74–89 %. Při podání dávky 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a každých dalších 12 týdnů jsou odhadované maximální a minimální plazmatické koncentrace při ustáleném stavu 12, resp. 2 µg/ml.

U osob s Crohnovou chorobou léčených indukční dávkou 600 mg intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 360 mg subkutánně v týdnu 12 a poté každých 8 týdnů, se odhaduje, že maximální medián vrcholové a minimální (trough) koncentrace před podáním další dávky je 156, resp. 38,8 µg/ml během indukčního období (týdny 8–12) a medián maximálních a minimálních (trough) koncentrací před podáním další dávky v ustáleném stavu se odhaduje na 28,0, resp. 8,13 µg/ml během udržovacího období (týdny 40–48).

U pacientů s ulcerózní kolitidou léčených indukční dávkou 1 200 mg intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 180 mg nebo 360 mg subkutánně v týdnu 12 a poté každých 8 týdnů, se odhaduje, že maximální medián vrcholové a nejnižší (through) koncentrace před podáním další dávky je 350, resp. 87,7 µg/ml během indukčního období (týdny 8–12) a medián maximálních a nejnižších (through) koncentrací před podáním další dávky v ustáleném stavu během udržovacího období (týdny 40–48) se odhaduje na 19,6, resp. 4,64 µg/ml pro subkutánní dávku 180 mg a 39,2, resp. 9,29 µg/ml pro subkutánní dávku 360 mg.

Distribuce

Průměrný (± směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (± 2,7) l, což naznačuje, že distribuce risankizumabu je primárně omezena na vaskulární a intersticiální prostory. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byl V_{ss} 7,68 l.

Biotransformace

Terapeutické IgG monoklonální protilátky jsou typicky degradovány na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických procesů stejným způsobem jako endogenní IgG. Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná (± směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (± 0,1) l/den ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. Průměrný terminální biologický poločas risankizumabu se pohyboval od 28 do 29 dnů ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byla clearance 0,30 l/den a terminální eliminační poločas 21 dní.

Nepředpokládá se, že risankizumab jako IgG1monoklonální protilátka bude filtrován glomerulární filtrací v ledvinách nebo vylučován jako intaktní molekula močí.

Linearita/nelinearita

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšeními systémové expozice přibližně úměrnými dávce (C_{max} a AUC) v hodnocených rozmezích dávky 18 až 360 mg nebo 0,25 až 1 mg/kg při subkutánním podání a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podávaných intravenózně zdravým jedincům nebo pacientům s psoriázou, s Crohnovou chorobou či s ulcerózní kolitidou.

Interakce

Studie interakcí byly provedeny u pacientů s ložiskovou psoriázou, s Crohnovou chorobou nebo s ulcerózní kolitidou s cílem posoudit účinek opakovaného podávání risankizumabu na farmakokinetiku substrátů citlivých na cytochrom P450 (CYP). Expozice kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), metoprololu (substrát CYP2D6) a midazolamu (substrát CYP3A) po léčbě risankizumabem byla srovnatelná s jejich expozicemi před léčbou risankizumabem, což neukazuje na žádné klinicky významné interakce prostřednictvím těchto enzymů.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že expozice risankizumabu nebyla během klinických studií ovlivněna souběžně podávanými přípravky, které používají někteří pacienti s ložiskovou psoriázou. Podobně nebyl pozorován vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na základě populačních farmakokinetických analýz u Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika risankizumabu u pediatrických pacientů ve věku méně než 16 let nebyla hodnocena. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 12 ve věku 16 až 17 let. Expozice risankizumabu u 16 až 17letých pacientů s Crohnovou chorobou byla podobná jako u dospělých. Na základě populačních farmakokinetických analýz nebylo zjištěno, že by měl věk významný vliv na expozici risankizumabu.

Starší pacienti

Z 2 234 pacientů s ložiskovou psoriázou exponovaných risankizumabu bylo 243 ve věku 65 let nebo starších a 24 ve věku 75 let nebo starších. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 72 ve věku 65 let nebo starších a 5 bylo věku 75 let nebo starších.
Z 1 512 pacientů s ulcerózní kolitidou exponovaných risankizumabu bylo 103 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 8 pacientů ve věku 75 let nebo starších. Mezi staršími a mladšími pacienty, kteří dostávali risankizumab, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici risankizumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku risankizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly sérové hladiny kreatininu, clearance kreatininu nebo markery hepatálních funkcí (ALT/AST/bilirubin) významný dopad na clearance risankizumabu u pacientů s psoriázou, s Crohnovou chorobou či s ulcerózní kolitidou.

Jako IgG1 monoklonální protilátka je risankizumab eliminován hlavně intracelulárním katabolismem a neočekává se, že bude metabolizován enzymy hepatálního cytochromu P450 nebo že bude vylučován ledvinami.

Tělesná hmotnost

Clearance risankizumabu a distribuční objem se zvyšují se zvýšením tělesné hmotnosti, což může vést ke snížení účinnosti u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (> 130 kg). Tato pozorování jsou nicméně založena na omezeném počtu pacientů s ložiskovou psoriázou. Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na expozici risankizumabu nebo jeho účinnost u psoriatické artritidy, Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy. V současné době se nedoporučuje žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví nebo rasa

Clearance risankizumabu nebyla významně ovlivněna pohlavím nebo rasou u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, s Crohnovou chorobou nebo s ulcerózní kolitidou. V klinické farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici risankizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, včetně farmakologických hodnocení bezpečnosti, rozšířených prenatálních a postnatálních studií vývojové toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden, což vedlo k expozicím 10násobně vyšším než klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 39násobně vyšším než klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby. U ulcerózní kolitidy byly expozice 5krát vyšší než klinické expozice během indukce při dávce 1 200 mg intravenózně každé 4 týdny a 65krát nebo 32krát vyšší než klinické expozice při udržovací dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů.

Studie mutagenity a karcinogenity nebyly u risankizumabu provedeny. V 26týdenní studii chronické toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (7násobek klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 28násobek klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby a 3násobek klinické expozice během indukce při dávce 1 200 mg intravenózně každé 4 týdny a 45násobek nebo 23násobek klinické expozice při udržovací dávce 180 mg nebo 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u ulcerózní kolitidy) nebyly pozorovány žádné pre-neoplastické nebo neoplastické změny a nebyla zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita nebo kardiovaskulární účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová 98%
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Zásobní vložku nebo předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě maximálně do 25 °C) po dobu až 24 hodin.

Uchovávejte zásobní vložku nebo předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

360 mg roztoku v jednorázové zásobní vložce vyrobené z cyklické olefinové pryskyřice s potaženou chlorbutylovou pryžovou přírubou a potaženým chlorbutylovým pryžovým pístem jako materiálem, který přichází do kontaktu s přípravkem, a s pryskyřicovým víčkem. Sestava zásobní vložky je součástí balení „on-body“ injektoru (zařízení pro podání přípravku). Část „on-body“ injektoru určená pro kapalinu obsahuje trubici z polyvinylchloridu a jehlu o velikosti 29-gauge z nerezové oceli. „On-body“ injektor obsahuje baterie s obsahem oxidu stříbrného a zinku a samolepicí plochu určenou k nalepení na kůži z polyesteru s akrylovým lepidlem. Zařízení pro podání přípravku je určeno k použití s dodanou 360mg zásobní vložkou.

Přípravek Skyrizi 360 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 zásobní vložku a 1 „on-body“ injektor.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce

180 mg roztoku v jednorázové zásobní vložce vyrobené z cyklické olefinové pryskyřice s potaženou chlorbutylovou pryžovou přírubou a potaženým chlorbutylovým pryžovým pístem jako materiálem, který přichází do kontaktu s přípravkem, a s pryskyřicovým víčkem. Sestava zásobní vložky je součástí balení „on-body“ injektoru (zařízení pro podání přípravku). Část „on-body“ injektoru určená pro kapalinu obsahuje trubici z polyvinylchloridu a jehlu o velikosti 29-gauge z nerezové oceli. „On-body“ injektor obsahuje baterie s obsahem oxidu stříbrného a zinku a samolepicí plochu určenou k nalepení na kůži z polyesteru s akrylovým lepidlem. Zařízení pro podání přípravku je určeno k použití s dodanou 180mg zásobní vložkou.

Přípravek Skyrizi 180 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 zásobní vložku a 1 „on-body“ injektor.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná skleněná injekční stříkačka s pevnou jehlou a krytem jehly zabudovanými v automatickém chrániči jehly.

Přípravek Skyrizi 180 mg je k dispozici v baleních obsahujících 1 a 2 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Skyrizi 180 mg a 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

Před podáním injekce má být krabička vyjmuta z chladničky, a ponechána po dobu 45 až 90 minut mimo přímé sluneční záření k dosažení pokojové teploty, aniž by byla zásobní vložka vyjmuta z krabičky.

Před použitím je doporučeno vizuálně zkontrolovat zásobní vložku. Roztok neobsahuje cizí částice a prakticky neobsahuje částice související s přípravkem. Přípravek Skyrizi nemá být používán, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice. Zásobní vložkou netřepejte.

Roztok má být bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Před podáním injekce má být krabička vyjmuta z chladničky, a ponechána po dobu 15 až 30 minut mimo přímé sluneční záření k dosažení pokojové teploty, aniž by byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z krabičky.

Před použitím je doporučeno vizuálně zkontrolovat každou předplněnou injekční stříkačku. Roztok může obsahovat nepatrné čiré nebo bílé částice související s přípravkem. Přípravek Skyrizi nemá být používán, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice. Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Roztok má být bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Obecná opatření

Podrobný návod k použití je k dispozici v příbalové informaci.

Každý „on-body“ injektor se zásobní vložkou a předplněná injekční stříkačka jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

EU/1/19/1361/005

Skyrizi 180 mg injekční roztok v zásobní vložce

EU/1/19/1361/007

Skyrizi 180 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/19/1361/008
EU/1/19/1361/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg risankizumabu v 1 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) produkovaná v ovariálních buňkách čínských křečíků za použití technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 164 mg sorbitolu v jedné 360mg dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 20 v jedné 360mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je bezbarvý až slabě žlutý a čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční léčby nebo biologické léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určený pro použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě nemocí, k jejichž léčbě je přípravek Skyrizi indikován.

Dávkování

Doporučená dávka je 600 mg podaná jako intravenózní infuze v týdnu 0, v týdnu 4 a v týdnu 8, následovaná subkutánní injekcí v dávce 360 mg v týdnu 12 a následně každých 8 týdnů. U pacientů, u kterých nebyl zaznamenán důkaz terapeutického přínosu po 24 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby.

Dávkování přípravku v režimu úvodního intravenózního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrn údajů o přípravku Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených intervalech.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).
Existují jen omezené informace u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku přípravku Skyrizi. Obecně se neočekává, že tyto stavy budou mít významný dopad na farmakokinetiku monoklonálních protilátek, a proto úprava dávkování není považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Skyrizi v léčbě Crohnovy choroby u dětí ve věku 0–17 let nebyly stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tento léčivý přípravek má podávat zdravotnický pracovník.

Přípravek Skyrizi se podává subkutánní injekcí.

Injekce se má podat do stehna nebo břicha. Injekce přípravku Skyrizi se nemá podávat do oblastí, kde je kůže citlivá, s podlitinami, erytematózní, s induracemi nebo poškozená.

K podání celé dávky 360 mg je třeba injekčně podat čtyři předplněné injekční stříkačky. Tyto čtyři injekce mají být podány do různých anatomických oblastí (viz pokyny pro podávání uvedené v příbalové informaci).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Risankizumab může zvyšovat riziko infekce.

U pacientů s chronickým infekčním onemocněním, anamnézou recidivující infekce nebo známými rizikovými faktory pro infekci má být risankizumab používán s opatrností. Léčba risankizumabem

nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo není adekvátně vyléčena.

Pacienti léčení risankizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné chronické nebo akutní infekce. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, má být pacient pečlivě sledován a risankizumab nemá být podáván do vymizení příznaků infekčního onemocnění.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby risankizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s předchozí anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu.

Očkování

Před zahájením léčby risankizumabem má být zváženo dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti léčení risankizumabem nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení (viz bod 5.2).

Hypersenzitivita

Při používání risankizumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 20 v jedné 360mg dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 164 mg sorbitolu v jedné 360mg dávce.
Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 360mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léčivé přípravky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Současně podávaná imunosupresivní léčba

Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků, nebyly hodnoceny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání risankizumabu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Z bezpečnostních důvodů je preferováno risankizumab během těhotenství nepoužívat.

Kojení

Není známo, zda se risankizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, přičemž brzy se koncentrace snižují; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby risankizumabem pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit podávání risankizumabu.

Fertilita

Účinek risankizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Risankizumab nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích (15,6 % u Crohnovy choroby a 26,2 % u ulcerózní kolitidy).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky risankizumabu z klinických studií (tabulka 1) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vychází z následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Tinea[b]
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy[c]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Pruritus

		Vyrážka Ekzém
	Méně časté	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava[d] Reakce v místě injekce[e]

[a] Patří sem: infekce dýchacích cest (virové, bakteriální nebo nespecifikované), sinusitida (včetně akutní), rinitida, nazofaryngitida, faryngitida (včetně virové), tonzilitida, laryngitida, tracheitida
[b] Patří sem: tinea nohou, třísel, těla, tinea versicolor, tinea rukou, onychomykóza, mykotická infekce kůže
[c] Patří sem: bolest hlavy, tenzní bolest hlavy, bolest hlavy při sinusitidě
[d] Patří sem: únava, astenie, malátnost
[e] Patří sem: podlitina v místě injekce, erytém, hematom, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce, otok, indurace, hypersenzitivita, uzliny, vyrážka, kopřivka, vezikuly, pocit tepla, erytém v místě injekce, extravazace v místě injekce, reakce v místě injekce, otok v místě injekce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Psoriáza

Infekce

V průběhu celého programu zaměřeného na psoriázu, včetně dlouhodobé expozice risankizumabu, byl podíl infekcí 75,5 příhod na 100 pacientoroků. Většina případů byla nezávažná a mírná až středně těžká a nevedla k přerušení léčby risankizumabem. Podíl závažných infekcí byl 1,7 příhod na 100 pacientoroků (viz bod 4.4).

Crohnova choroba

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 83,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání se 117,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 600 mg ve srovnání s 16,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 57,7 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání se 76,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 6,0 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 5,0 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Ulcerózní kolitida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů napříč indikacemi.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 78,3 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání se 74,2 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,0 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem v dávce 1 200 mg ve srovnání s 5,4 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem (viz bod 4.4).

Podíl infekcí v 52týdenní udržovací studii byl 67,4 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 56,5 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 64,6 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo. Podíl závažných infekcí byl 1,1 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg a 0,6 příhod na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg po indukci risankizumabem ve srovnání s 2,3 příhodami na 100 pacientoroků u pacientů, kterým bylo po indukci risankizumabem podáno placebo (viz bod 4.4).

Imunogenita

U pacientů s Crohnovou chorobou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních Crohnovy choroby zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 3,4 % (2/58) hodnocených pacientů a neutralizující protilátky u 0 % (0/58) hodnocených pacientů.

U pacientů s ulcerózní kolitidou léčených risankizumabem doporučenou intravenózní indukční dávkou a subkutánní udržovací dávkou (180 mg nebo 360 mg) po dobu až 64 týdnů byly v klinických hodnoceních ulcerózní kolitidy zjištěny protilátky proti risankizumabu vznikající při léčbě u 8,9 % (8/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 4,4 % (4/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg a neutralizující protilátky u 6,7 % (6/90) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 180 mg a u 2,2 % (2/91) hodnocených subjektů léčených subkutánně podávanou dávkou 360 mg.

Hladiny protilátek proti risankizumabu, včetně neutralizujících protilátek nebyly spojeny se změnami klinické odpovědi nebo bezpečnosti.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené informace o bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC18

Mechanismus účinku

Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. IL-23 je cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí. Blokádou vazby IL-23 na jeho receptor inhibuje risankizumab buněčnou signalizaci závislou na IL-23 a uvolnění prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

Ve studii u pacientů s psoriázou byla po jednotlivých dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 v kůži. V psoriatických lézích byly také pozorovány snížení tloušťky epidermis, infiltrace zánětlivými buňkami a exprese markerů psoriázy.

Ve fázi 2 studie u pacientů s Crohnovou chorobou byla po několika dávkách risankizumabu snížena exprese genů souvisejících s osou IL-23/IL-17 ve střevní tkáni. Po více dávkách v indukčních studiích fáze 3 u pacientů s Crohnovou chorobou bylo rovněž pozorováno snížení hladiny fekálního kalprotektinu (*faecal calprotectin,* FCP), sérového C reaktivního proteinu (CRP) a IL-22. Pokles FCP, CRP a IL-22 v séru se udržel až do týdne 52 udržovací studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny u 1 419 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 16 let a starší s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 až 450, průměrnou denní frekvencí stolic (SF) ≥ 4 a/nebo průměrným denním skóre bolesti břicha (APS) ≥ 2 a jednoduchým endoskopickým skóre pro CD (SES-CD) ≥ 6 nebo ≥ 4 v případě izolovaného onemocnění ilea s vyloučením zužující se komponenty a potvrzeným centrálním hodnotitelem.

Byly provedeny dvě 12týdenní intravenózní indukční studie (ADVANCE a MOTIVATE), které zahrnovaly 12týdenní období prodloužení pro pacienty, kteří nedosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS (≥ 30% pokles SF a/nebo ≥ 30% pokles APS a obojí ne horší než výchozí hodnota) v týdnu 12. Po studiích ADVANCE a MOTIVATE následovala 52týdenní randomizovaná studie s vysazením subkutánní udržovací léčby (FORTIFY), do které byli zařazeni pacienti s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na intravenózní indukční léčbu, což představuje nejméně 64 týdnů léčby.

Studie ADVANCE a MOTIVATE

Ve studiích ADVANCE a MOTIVATE byli pacienti randomizováni k podávání risankizumabu v dávce 600 mg (doporučená dávka), 1 200 mg nebo placeba v týdnech 0, 4. a 8.

Ve studii ADVANCE u 58 % (491/850) pacientů došlo k selhání nebo intoleranci léčby jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby) a u 42 % (359/850) subjektů došlo k selhání nebo intoleranci léčby konvenčními terapiemi, ale ne biologickými terapiemi (bez předchozího selhání biologické léčby). Ve studii ADVANCE bylo mezi pacienty bez předchozího selhání biologické léčby 87 % (314/359) pacientů, kteří doposud nebyli léčeni biologickou léčbou, a zbývajících 13 % pacientů již biologickou léčbu užívalo, ale nikdy u nich nedošlo k selhání léčby nebo se u nich neprojevila intolerance. U všech pacientů ve studii MOTIVATE došlo k předchozímu selhání biologické léčby.

V obou studiích větší podíl pacientů léčených risankizumabem dosáhl koprimárních cílových parametrů klinické remise v týdnu 12 a endoskopické odpovědi v týdnu 12 v porovnání s placebem.

Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS a klinická remise byly u pacientů léčených risankizumabem významné již v týdnu 4 a dále se zlepšovaly až do týdne 12 (tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studiích ADVANCE a MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo intravenózně (n=175) %	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=336) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**	**Placebo intravenózně (n=187) %**	**Risankizumab 600 mg intravenózně (n=191) %**	**Léčebný rozdíl[d] (95% CI)**
Koprimární cílové parametry						
Klinická remise v týdnu 12[e]	22 %	43 %	22 % [14 %; 30 %][a]	19 %	35 %	15 % [6 %; 24 %][b]
Endoskopická odpověď v týdnu 12[f]	12 %	40 %	28 % [21 %; 35 %][a]	11 %	29 %	18 % [10 %; 25 %][a]
Dodatečné cílové parametry						
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS v týdnu 4[g]	31 %	46 %	15 % [6 %; 23 %][b]	32 %	45 %	14 % [4 %; 23 %][c]
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS v týdnu 12 [g]	42 %	63 %	21 % [12 %; 30 %][a]	39 %	62 %	23 % [13 %; 33 %][a]
CDAI < 150 v týdnu 4	10 %	18 %	8 % [1 %; 14 %][c]	11 %	21 %	10 % [2 %; 17 %][c]
CDAI < 150 v týdnu 12	25 %	45 %	21 % [12 %; 29 %][a]	20 %	42 %	22 % [13 %; 31 %][a]
Zhojení sliznice v týdnu 12[h]	(n=173) 8 %	(n=336) 21 %	14 % [8 %; 19 %][a]	(n=186) 4 %	(n=190) 14 %	9 % [4 %; 15 %][b]
Endoskopická remise v týdnu 12[i]	9 %	24 %	15 % [9 %; 21 %][a]	4 %	19 %	15 % [9 %; 21 %][a]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,05$.
[d] Upravený léčebný rozdíl.
[e] Klinická remise na základě hodnocení SF/APS: průměrná denní SF ≤ 2,8 a ne horší než výchozí hodnota a průměrné denní AP skóre ≤ 1 a ne horší než výchozí hodnota.
[f] Endoskopická odpověď: více než 50% pokles SES-CD oproti výchozí hodnotě nebo pokles nejméně o 2 body u pacientů s výchozím skóre 4 a izolovaným onemocněním ilea.
[g] Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS: ≥ 60% pokles průměrného denního skóre SF a/nebo ≥ 35% pokles průměrného denního skóre AP a obojí ne horší než výchozí hodnota a/nebo klinická remise.
[h] Zhojení sliznice: Dílčí skóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u subjektů s dílčím skóre ≥ 1 na začátku studie.
[i] Endoskopická remise: SES-CD ≤ 4 a snížení alespoň o 2 body oproti výchozí hodnotě a žádné dílčí skóre větší než 1 v žádné jednotlivé proměnné.

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem poklesu výchozího CDAI nejméně o 100 bodů ve srovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0,001$).

V týdnu 12 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených risankizumabem zvýšené klinické odpovědi v hodnocení SF/APS a endoskopické odpovědi ve srovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 31 %, placebo = 8 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 21 %, placebo = 7 %, p < 0,001).

Výsledky pro koprimární cílové parametry u podskupin pacientů (bez povolení multiplicit) s předchozím selháním biologické léčby a bez něj jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti v týdnu 12 u podskupin pacientů s předchozím selháním biologické léčby a u pacientů bez předchozího selhání biologické léčby ve studii ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo intravenózně	**Risankizumab 600 mg**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Klinická remise podle SF/AP skóre			
Předchozí selhání biologické léčby	23 % (n=97)	41 % (n=195)	18 % [7 %; 29 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	21 % (n=78)	48 % (n=141)	27 % [15 %; 39 %]
Endoskopická odpověď			
Předchozí selhání biologické léčby	11 % (n=97)	33 % (n=195)	21 % [12 %; 31 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	13 % (n=78)	50 % (n=141)	38 % [27 %; 49 %]

Ve studii ADVANCE vyšší procento pacientů léčených risankizumabem s předchozím selháním biologické léčby a bez něj dosáhlo CDAI < 150 v porovnání s placebem (s předchozím selháním biologické léčby, risankizumab = 42 %, placebo = 26 %; bez předchozího selhání biologické léčby, risankizumab = 49 %, placebo = 23 %).

Hospitalizace spojené s Crohnovou chorobou

Podíl hospitalizací spojených s Crohnovou chorobou až do týdne 12 byl nižší u pacientů s risankizumabem v porovnání s placebem (ADVANCE, risankizumab = 3 %, placebo = 12 %, p < 0,001; MOTIVATE, risankizumab = 3 %, placebo = 11 %, p ≤ 0,01).

Studie FORTIFY

Udržovací studie FORTIFY hodnotila 462 pacientů s klinickou odpovědí v hodnocení SF/APS na 12týdenní indukční léčbu intravenózně podávaným risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE. Pacienti byli randomizovaní k pokračování udržovacího režimu subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 360 mg (doporučená dávka), nebo subkutánně podávaným risankizumabem v dávce 180 mg každých 8 týdnů, nebo k vysazení indukční dávky risankizumabu a podávání placeba subkutánně každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů.

Koprimární cílové parametry byly klinická remise v týdnu 52 a endoskopická odpověď v týdnu 52. Koprimární cílové parametry byly také hodnoceny u pacientů s předchozím selháním biologické léčby a bez něj (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FORTIFY v týdnu 52 (64 týdnů od zahájení léčby indukční dávkou)

	FORTIFY		
	Risankizumab intravenózní indukce / placebo subktutánně[f] (n=164) %	**Risankizumab intravenózní indukce / risankizumab 360 mg subkutánně (n=141) %**	**Léčebný rozdíl (95% CI)**
Koprimární cílové parametry			
Klinická remise	40 %	52 %	15 % [5 %; 25 %][a,g]
Předchozí selhání biologické léčby	34 % (n=123)	48 % (n=102)	14 % [1 %; 27 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	56 % (n=41)	62 % (n=39)	5 % [-16 %; 27 %]
Endoskopická odpověď	22 %	47 %	28 % [19 %; 37 %][b,g]
Předchozí selhání biologické léčby	20 % (n=123)	44 % (n=102)	23 % [11 %; 35 %]
Bez předchozího selhání biologické léčby	27 % (n=41)	54 % (n=39)	27 % [6 %; 48 %]
Dodatečné cílové parametry			
Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS	49 %	59 %	13 % [2 %; 23 %][c,g]
Udržení klinické remise[h]	(n=91) 51 %	(n=72) 69 %	21 % [6 %; 35 %][d,g]
Endoskopická remise	13 %	39 %	28 % [20 %; 37 %][c,g]
Zhojení sliznice	n=162 10 %	n=141 31 %	22 % [14 %; 30 %][c,g]

[a] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).
[b] Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).
[c] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,001$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[d] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,01$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[e] Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,05$ bez celkové kontroly chyb typu I.
[f] Skupina jen s indukční léčbou zahrnovala pacienty, u kterých došlo ke klinické odpovědi na indukční terapii risankizumabem a v udržovací studii (FORTIFY) byli randomizovaní na placebo.
[g] Upravený léčebný rozdíl.
[h] Udržení klinické remise: klinická remise v týdnu 52 u subjektů s klinickou remisí v týdnu 0.

Hluboká remise (klinická remise a endoskopická remise) v týdnu 52 byla zaznamenána častěji u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (28 %, resp. 10 %, nominální $p < 0,001$).

V týdnu 52 dosáhlo vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem CDAI < 150 v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (52 %, resp. 41 %, nominální $p \leq 0,01$).Vyšší procento pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem / subkutánně podávaným risankizumabem dosáhlo snížení výchozí hodnoty CDAI alespoň o 100 bodů v porovnání s pacienty, kterým byl podáván risankizumab intravenózně / placebo subkutánně (62 %, resp. 48 %, nominální $p \leq 0,01$).

Celkem 91 pacientům, u nichž nebyla prokázána klinická odpověď v hodnocení SF/APS 12 týdnů po indukci risankizumabem ve studiích ADVANCE a MOTIVATE, byla podána subkutánní dávka 360 mg risankizumabu v týdnech 12 a 20. Z těchto pacientů dosáhlo 64 % (58/91) klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 24; 33 z pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v hodnocení SF/APS, bylo zařazeno do studie FORTIFY a podávání risankizumabu v dávce 360 mg subkutánně pokračovalo každých 8 týdnů po dobu až 52 týdnů. Z těchto pacientů 55 % (18/33) dosáhlo klinické remise a 45 % (15/33) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Během studie FORTIFY došlo u 30 subjektů ke ztrátě odpovědi na léčbu risankizumabem v dávce 360 mg subkutánně a byla jim podána záchranná léčba risankizumabem (jednorázová dávka 1 200 mg intravenózně, následovaná dávkou 360 mg subkutánně každých 8 týdnů). Z těchto pacientů 57 % (17/30) dosáhlo klinické odpovědi v hodnocení SF/APS v týdnu 52. Kromě toho 20 % (6/30) pacientů dosáhlo klinické remise a 34 % (10/29) dosáhlo endoskopické odpovědi v týdnu 52.

Výsledky průzkumu souvisejícího se zdravím a kvalitou života

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí Dotazníku kvality života při zánětlivém onemocnění střev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) a 36položkového Dotazníku kvality života SF-36 (*Short Form Health Survey*, SF-36). Zlepšení únavy bylo hodnoceno pomocí dotazníku k funkčnímu hodnocení terapie chronických onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Pracovní produktivita byla hodnocena pomocí dotazníku pro měření pracovní výkonnosti a omezení aktivity (*Work Productivity and Activity Impairment CD,* WPAI-CD).

V týdnu 12 studií ADVANCE a MOTIVATE dosáhli pacienti léčení risankizumabem klinicky významného zlepšení oproti výchozímu stavu v celkovém skóre IBDQ, ve všech doménových skórech IBDQ (střevní symptomy, systémové funkce, emoční funkce a sociální funkce), v souhrnném skóre fyzických a psychických složek SF-36, ve skóre FACIT-Fatigue a WPAI-CD ve srovnání s placebem. V dotazníku WPAI-CD bylo konkrétně ve studii ADVANCE prokázáno menší ovlivnění při práci, celkové ovlivnění práce a menší ovlivnění aktivity a ve studii MOTIVATE bylo zaznamenáno menší ovlivnění aktivity. Tato zlepšení se udržela u pacientů léčených risankizumabem intravenózně / risankizumabem subkutánně v týdnu 52 ve studii FORTIFY.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Skyrizi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika risankizumabu byla u pacientů s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritidou a u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobná.

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávce v rozmezí dávek 18 až 360 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podaných intravenózně.

Po subkutánním podání risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy mezi 3–14 dny po podání s odhadovanou absolutní biologickou dostupností 74–89 %. Při podání dávky 150 mg v týdnu 0, v týdnu 4 a každých dalších 12 týdnů jsou odhadované maximální a minimální plazmatické koncentrace při ustáleném stavu 12, resp. 2 µg/ml.

U osob s Crohnovou chorobou léčených indukční dávkou 600 mg intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 360 mg subkutánně v týdnu 12 a poté každých 8 týdnů, se odhaduje,

že maximální medián vrcholové a minimální (trough) koncentrace před podáním další dávky je 156, resp. 38,8 μg/ml během indukčního období (týdny 8–12) a medián maximálních a minimálních (trough) koncentrací před podáním další dávky v ustáleném stavu se odhaduje na 28,0, resp. 8,13 μg/ml během udržovacího období (týdny 40–48).

Distribuce

Průměrný (± směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (± 2,7) l, což naznačuje, že distribuce risankizumabu je primárně omezena na vaskulární a intersticiální prostory. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byl V_{ss} 7,68 l.

Biotransformace

Terapeutické IgG monoklonální protilátky jsou typicky degradovány na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických procesů stejným způsobem jako endogenní IgG. Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Průměrná (± směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (± 0,1) l/den ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. Průměrný terminální biologický poločas risankizumabu se pohyboval od 28 do 29 dnů ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou. U typického pacienta s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností 70 kg byla clearance 0,30 l/den a terminální eliminační poločas 21 dní.

Nepředpokládá se, že risankizumab jako IgG1monoklonální protilátka bude filtrován glomerulární filtrací v ledvinách nebo vylučován jako intaktní molekula močí.

Linearita/nelinearita

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšeními systémové expozice přibližně úměrnými dávce (C_{max} a AUC) v hodnocených rozmezích dávky 18 až 360 mg nebo 0,25 až 1 mg/kg při subkutánním podání a 200 až 1 800 mg a 0,01 až 5 mg/kg podávaných intravenózně zdravým jedincům nebo pacientům s psoriázou nebo s Crohnovou chorobou.

Interakce

Studie interakcí byly provedeny u pacientů s ložiskovou psoriázou, s Crohnovou chorobou nebo s ulcerózní kolitidou s cílem posoudit účinek opakovaného podávání risankizumabu na farmakokinetiku substrátů citlivých na cytochrom P450 (CYP). Expozice kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), metoprololu (substrát CYP2D6) a midazolamu (substrát CYP3A) po léčbě risankizumabem byla srovnatelná s jejich expozicemi před léčbou risankizumabem, což neukazuje na žádné klinicky významné interakce prostřednictvím těchto enzymů.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že expozice risankizumabu nebyla během klinických studií ovlivněna souběžně podávanými přípravky, které používají někteří pacienti s ložiskovou psoriázou. Podobně nebyl pozorován vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na základě populačních farmakokinetických analýz u Crohnovy choroby.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika risankizumabu u pediatrických pacientů ve věku méně než 16 let nebyla hodnocena. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 12 ve věku 16 až 17 let.

Expozice risankizumabu u 16 až 17letých pacientů s Crohnovou chorobou byla podobná jako u dospělých. Na základě populačních farmakokinetických analýz nebylo zjištěno, že by měl věk významný vliv na expozici risankizumabu.

Starší pacienti

Z 2 234 pacientů s ložiskovou psoriázou exponovaných risankizumabu bylo 243 ve věku 65 let nebo starších a 24 ve věku 75 let nebo starších. Z 1 574 pacientů s Crohnovou chorobou exponovaných risankizumabu bylo 72 ve věku 65 let nebo starších a 5 bylo věku 75 let nebo starších. Mezi staršími a mladšími pacienty, kteří dostávali risankizumab, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici risankizumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku risankizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly sérové hladiny kreatininu, clearance kreatininu nebo markery hepatálních funkcí (ALT/AST/bilirubin) významný dopad na clearance risankizumabu u pacientů s psoriázou nebo s Crohnovou chorobou.

Jako IgG1 monoklonální protilátka je risankizumab eliminován hlavně intracelulárním katabolismem a neočekává se, že bude metabolizován enzymy hepatálního cytochromu P450 nebo že bude vylučován ledvinami.

Tělesná hmotnost

Clearance risankizumabu a distribuční objem se zvyšují se zvýšením tělesné hmotnosti, což může vést ke snížení účinnosti u pacientů s vysokou tělesnou hmotností (> 130 kg). Tato pozorování jsou nicméně založena na omezeném počtu pacientů s ložiskovou psoriázou. Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na expozici risankizumabu nebo jeho účinnost u psoriatické artritidy nebo Crohnovy choroby. V současné době se nedoporučuje žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti.

Pohlaví nebo rasa

Clearance risankizumabu nebyla významně ovlivněna pohlavím nebo rasou u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou nebo s Crohnovou chorobou. V klinické farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici risankizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií toxicity po opakovaném podání, včetně farmakologických hodnocení bezpečnosti, rozšířených prenatálních a postnatálních studií vývojové toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden, což vedlo k expozicím 10násobně vyšším než klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 39násobně vyšším než klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby.

Studie mutagenity a karcinogenity nebyly u risankizumabu provedeny. V 26týdenní studii chronické toxicity u opic rodu Cynomolgus v dávkách až do 50 mg/kg/týden (7násobek klinické expozice během indukce při dávce 600 mg intravenózně každé 4 týdny a 28násobek klinické expozice při udržovací dávce 360 mg subkutánně každých 8 týdnů u Crohnovy choroby) nebyly pozorovány žádné pre-neoplastické nebo neoplastické změny a nebyla zaznamenána žádná nežádoucí imunotoxicita nebo kardiovaskulární účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hexahydrát natrium-sukcinátu
Polysorbát 20
Sorbitol
Kyselina jantarová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněné injekční stříkačky lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě maximálně do 25 °C) po dobu až 24 hodin.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná skleněná injekční stříkačka s pevnou jehlou a krytem jehly zabudovanými v automatickém chrániči jehly.

Přípravek Skyrizi je k dispozici v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním injekce má být krabička vyjmuta z chladničky, a ponechána po dobu 15 až 30 minut mimo přímé sluneční záření k dosažení pokojové teploty, aniž by byla předplněná injekční stříkačka vyjmuta z krabičky.

Před použitím je doporučeno vizuálně zkontrolovat každou předplněnou injekční stříkačku. Roztok může obsahovat nepatrné čiré nebo bílé částice související s přípravkem. Přípravek Skyrizi nemá být používán, pokud je roztok zakalený nebo má změněnou barvu, nebo pokud obsahuje velké částice. Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce má být bezbarvý až slabě žlutý a čirý až mírně opalizující.

<u>Obecná opatření</u>

Podrobný návod k použití je k dispozici v příbalové informaci.

Každá předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1361/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 5. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.