

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO 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 0,83 ml roztoku.

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka imunoglobulin G1 (IgG1) produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem (pouze 75 mg injekční roztok)

Tento léčivý přípravek obsahuje 68,0 mg sorbitolu ve 150mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

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

Roztok je bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

Přípravek Skyrizi je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, 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

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 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).
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 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 5 až méně než 18 let nebyly 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. 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 (TB). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TB. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TB u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní TB, 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

Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

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

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

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tento léčivý přípravek obsahuje 68,0 mg sorbitolu ve 150mg dávce. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 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 (od 13,0 % u psoriázy po 15,6 % u Crohnovy choroby).

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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 nervového systému	Časté	Bolest hlavy ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus Vyrážka
	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, třísels, 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 příhody 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 příhody na 100 pacientoroků a 2,6 příhody na 100 pacientoroků v klinických studiích psoriatické artritidy (viz bod 4.4).

Imunogenita

U 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 (do 204 týdnů v rozšířené studii) byl pozorovaný profil imunogenity shodný ve srovnání s prvními 52 týdny léčby.

U většiny 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 snižená. 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.

V klinických studiích psoriatické artritidy byly u 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.

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlásit 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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

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, IMMANCE a IMMVENT). Zařazení pacienti byli ve věku 18 let a starší s ložiskovou psoriázou s postižením plochy tělesného povrchu (BSA) $\geq 10\%$, 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.

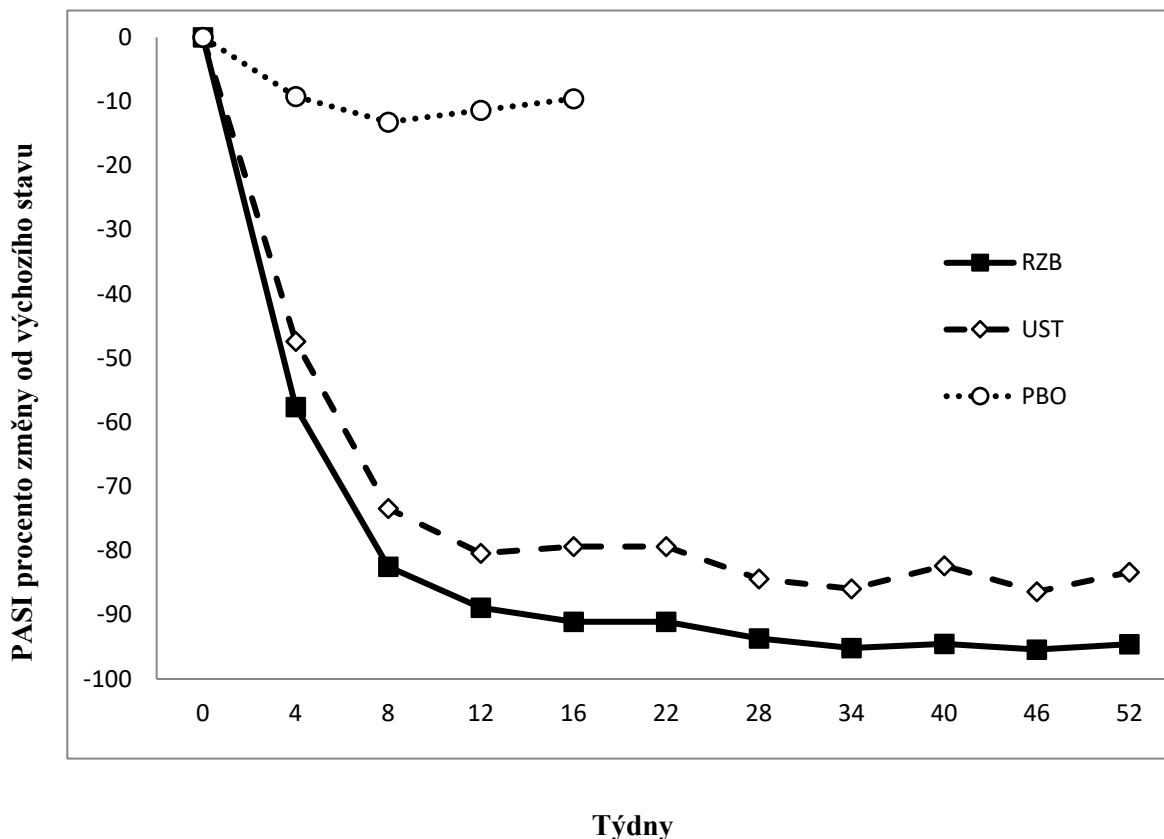
ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2

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 placebo. Výsledky pro koprimární a další cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1.

Tabulka 2: 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 Koprímární 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 předchozí 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 3: 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)	-	-	-
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) a Standard Error (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).

Ve studii LIMMITLESS se míra odpovědi u pacientů, kteří dokončili studie ULTIMMA-1 a ULTIMMA-2 a pokračovali v léčbě risankizumabem, udržela až do 160. týdne, přičemž 88 % (460/525) dosáhlo PASI 90 a 88 % (462/525) dosáhlo sPGA odpovědi čistá nebo téměř čistá.

U pacientů, kteří byli převedeni z ustekinumabu na risankizumab v týdnu 52, se četnosti PASI 90 a sPGA odpovědi čistá nebo téměř čistá zvýšily od týdne 52 až do týdne 76 a poté se udržely až do týdne 160.

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 odpověď 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 placebo v koprímárních 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 IMMSTANCE 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 IMMSTANCE 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 4.

Tabulka 4: 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 Koprímární cílové parametry		
^b Žádný vliv na kvalitu života související se zdravím		

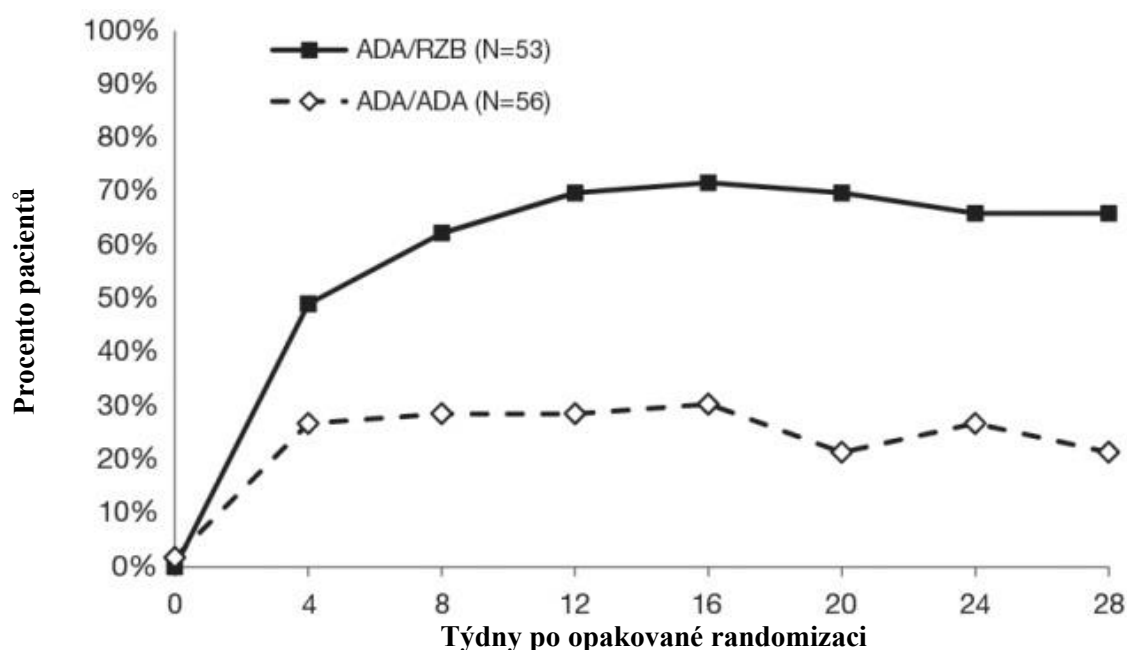
U pacientů, kteří měli PASI 50 až < PASI 90 při užívání adalimumabu v týdnu 16 a byli opakovaně randomizováni, byly zaznamenány rozdíly v dosažení PASI 90 mezi skupinou pacientů převedenou na risankizumab a skupinou pokračující v adalimumabu 4 týdny po opakované randomizaci (49,1 %, resp. 26,8 %).

Výsledky v týdnu 28 po opakované randomizaci jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 2.

Tabulka 5: 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 2: Časový průběh PASI 90 po opakované randomizaci ve studii IMMVENT



ADA/ADA: pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem a dále léčeni 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.

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 progresy.

Bezpečnost a účinnost risankizumabu byla hodnocena u 1 407 pacientů s aktivní PsA ve 2 randomizovaných, dvojité 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 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.

Klinická odpověď

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 Rheumatology, ACR) v týdnu 24. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii KEEPSAKE1 a KEEPSAKE2

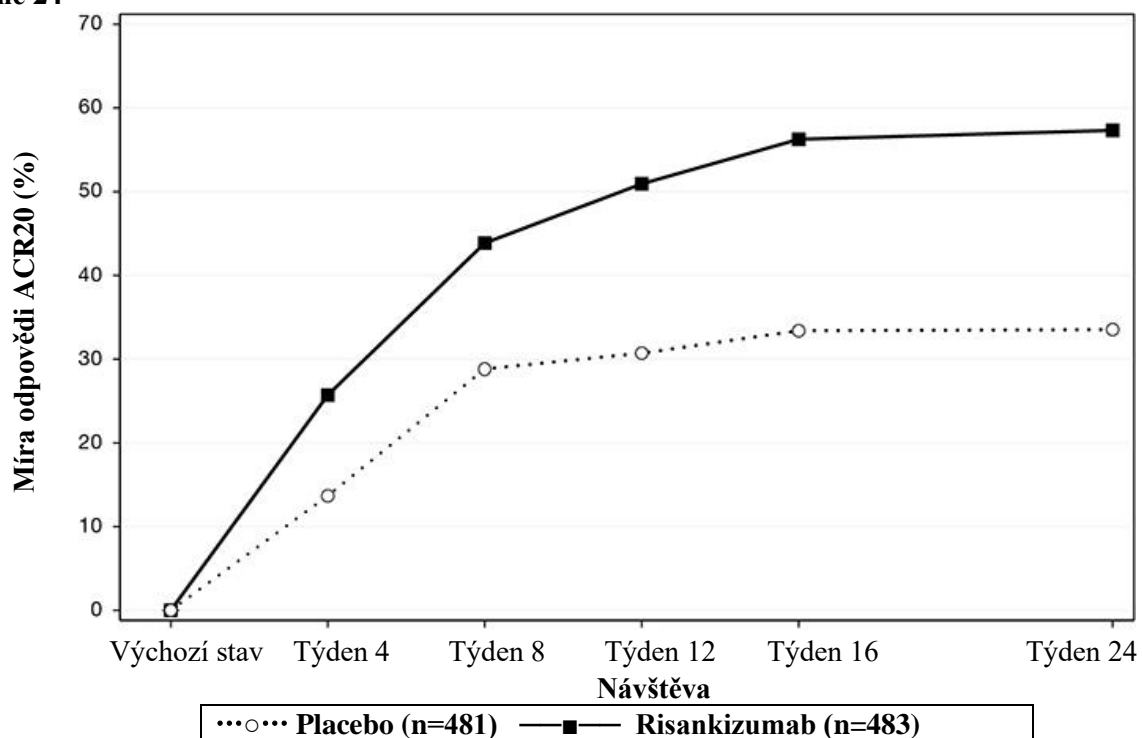
Cílový parametr	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo n=481 n (%)	Risankizumab n=483 n (%)	Placebo n=219 n (%)	Risankizumab n=224 n (%)
Odpověď ACR20				
Týden 16	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
Týden 24	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
Týden 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
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 (%)				
Porovnání risankizumabu oproti placebu s $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity.				
Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,001$.				
Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,05$.				

Shrnuto na základě souhrnných údajů ze studie KEEPSAKE1 a KEEPSAKE2 u pacientů s výchozím LEI > 0.
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 3).

Obrázek 3. 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 léčených 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 dotazníku k posouzení 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 7).

Tabulka 7. 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)} Shrnutí u pacientů s výchozí nehtovou psoriázou (placebo: n=338; risankizumab: n=309; v týdně 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 $p \leq 0,001$ s kontrolou multiplicity. ^{c)} Shrnutí 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 týdně 52: n=181). ^{d)} Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p \leq 0,001$.		

Radiografická odpověď

Ve studii KEEPSAKE1 byla inhibice progresu strukturálního poškození měřena radiograficky a vyjádřena jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (modified Total Sharp Score, mTSS) v týdně 24 v porovnání s výchozím stavem. Skóre mTSS bylo v případě PsA modifikováno přidáním distálních interfalangeálních kloubů (DIP) ruky. V týdně 24 nebyla průměrná progresse strukturálního poškození při léčbě risankizumabem (průměrné mTSS 0,23) v porovnání s placebem (průměrné mTSS 0,32) statisticky významná. V týdně 24 byl podíl pacientů bez radiografické progresse (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 týdně 24 (KEEPSAKE1 (-0,31) oproti placebu (-0,11) ($p \leq 0,001$)), (KEEPSAKE2 (-0,22) oproti placebu (-0,05) ($p \leq 0,001$)). V týdně 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 týdně 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 léčeni 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s risankizumabem u jedné nebo všech podskupin pediatrické populace v indikaci ložiskové psoriázy a 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 dávkou 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 (\pm směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (\pm 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 (\pm směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (\pm 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 dávkou (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

Farmakokinetika risankizumabu u pediatrických pacientů nebyla hodnocena.

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 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

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

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

Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hexahydrát natrium-sukcinátu
Kyselina jantarová
Sorbitol
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 uchování

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 150 mg 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 pouzdem 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 a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

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 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.

Skyrizi 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 byly předplněné injekční stříkačky vyjmuty z krabičky.

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

Pro plnou dávku 150 mg mají být podány dvě 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. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 imunoglobulin G1 (IgG1) produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků pomocí rekombinantní DNA technologie.

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

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 nemoci, 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 následného subkutánního podání naleznete v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce a Souhrnu údajů o přípravku Skyrizi 90 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 u pacientů ve věku méně než 18 let nebyly stanoveny.

Pacienti s nadváhou

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Pro intravenózní podání.

Skyrizi 600 mg koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze pro intravenózní podání. Podání má trvat alespoň po dobu jedné hodiny. 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 (TB). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TB.

Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TB u pacientů s předchozí anamnézou latentní nebo aktivní TB, 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

Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

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).

Současné 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 (od 13,0 % u psoriázy po 15,6 % u Crohnovy choroby).

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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 nervového systému	Časté	Bolest hlavy ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus Vyrážka
	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, třísels, 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, otok, indurace, hypersenzitivita, uzliny, vyrážka, kopřivka, vezikuly, pocit tepla

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 příhody 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 s ložiskovou psoriázou.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 83,3 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem 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 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem 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 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem 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 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem 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).

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.

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

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlásit 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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

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 ileálního onemocnění 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 ($\geq 30\%$ pokles SF a/nebo $\geq 30\%$ 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.

ADVANCE a MOTIVATE

Ve studiích ADVANCE a MOTIVATE byli pacienti randomizováni na risankizumab v dávce 600 mg (doporučená dávka), 1 200 mg nebo placebo 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 i.v. (n=175) %	Risankizumab 600 mg i.v. (n=336) %	Léčebný rozdíl ^d (95% CI)	Placebo i.v. (n=187) %	Risankizumab 600 mg i.v. (n=191) %	Léčebný rozdíl ^d (95% CI)
Koprimární cílové parametry						
Klinická remise ve 12. týdnu^e	22 %	43 %	22 % [14 %, 30 %] ^a	19 %	35 %	15 % [6 %, 24 %] ^b
Endoskopická odpověď^f ve 12. týdnu^f	12 %	40 %	28 % [21 %, 35 %] ^a	11 %	29 %	18 % [10 %, 25 %] ^a
Dodatečné cílové parametry						
Zvýšená klinická odpověď^g v hodnocení SF/APS v týdnu 4^g	31 %	46 %	15 % [6 %, 23 %] ^b	32 %	45 %	14 % [4 %, 23 %] ^c
Zvýšená klinická odpověď^g 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 ve 12. týdnu	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). ^a Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity (p ≤ 0,01). ^c Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální p ≤ 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 ^f : více než 50% pokles SES-CD oproti výchozí hodnotě nebo pokles nejméně o 2 body u pacientů s výchozím skóre 4 a izolovaným ileálním onemocněním. ^g Zvýšená klinická odpověď ^g 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 koprímární 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 i.v.	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 %, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

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

Koprímární cílové parametry byly klinická remise v týdnu 52 a endoskopická odpověď v týdnu 52. Koprímární 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 i.v. indukce/ Placebo s.c. ^f (n=164) %	Risankizumab i.v. indukce/ Risankizumab 360 mg s.c. (n=141) %	Léčebný rozdíl (95% CI)
Koprimární cílové parametry			
Klinická odpověď	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}
<p>^a Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).</p> <p>^b Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).</p> <p>^c Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,001$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^d Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,01$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^e Porovnání risankizumabu oproti placebu s nominální $p < 0,05$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^f Skupina jen s indukční léčbou zahrnovala pacienty, u kterých došlo ke klinické odpovědi na indukční terapii risankizumabem a v udržovací studii (FORTIFY) byli randomizováni na placebo.</p> <p>^g Upravený léčebný rozdíl.</p> <p>^h Udržení klinické remise: klinická remise v týdnu 52 u subjektů s klinickou remisí v týdnu 0.</p>			

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 i.v. / placebo s.c. (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 i.v. / placebo s.c. (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 i.v. / placebo s.c. (62 %, resp. 48 %, nominální $p \leq 0,01$).

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 360 mg s.c. 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 360 mg s.c. a byla jim podána záchranná léčba risankizumabem (jednorázová dávka 1 200 mg intravenózně, následovaná 360 mg s.c. 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 i.v. / risankizumabem s.c. v týdnu 52 ve studii FORTIFY.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s risankizumabem u jedné nebo všech podskupin pediatrické populace v indikaci Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávkou 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 (i.v.) v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 360 mg subkutánně (s.c.) 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).

Distribuce

Průměrný (\pm směrodatná odchylka) distribuční objem risankizumabu při ustáleném stavu (V_{ss}) byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (\pm 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 (\pm směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (\pm 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 dávkou (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 či s Crohnovou chorobou.

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 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 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. 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 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 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. 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 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 prenatalních a postnatalních 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 s.c. 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 s.c. každých 8 týdnů) 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

Zředěný roztok pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 20 hodin při 2 °C až 8 °C (chráněno před světlem) nebo až 4 hodiny (kumulativní doba od začátku ředění do začátku podávání infuze) při pokojové teplotě (chráněno před světlem). 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 krabici, 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 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 číré 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 láhve obsahující 5% dextrózu ve vodě (D5W) nebo 0,9% fyziologický roztok (600 mg/10 ml ve 100 ml, 250 ml nebo 500 ml) na konečnou koncentraci přibližně 1,2 mg/ml až 6 mg/ml.

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

Naředěný roztok podávejte v infuzi po dobu alespoň jedné hodiny.

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. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2024

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce
Skyrizi 90 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 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka imunoglobulin G1 (IgG1) produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem (pouze 90 mg injekční roztok)

Tento léčivý přípravek obsahuje 164 mg sorbitolu ve 360mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

Roztok je bezbarvý až žlutý a čirý až mírně opalizující.

Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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 nemoci, 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 pacientů ve věku méně než 18 let nebyly stanoveny.

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.

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

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

Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tento léčivý přípravek má podávat zdravotnický pracovník.

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 (TB). V průběhu léčby risankizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TB. Před zahájením léčby risankizumabem má být zvážena léčba TB u pacientů s předchozí anamnézou latentní nebo aktivní TB, 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

Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba.

Pomocné látky se známým účinkem

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

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

Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 164 mg sorbitolu ve 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 ve 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 (od 13,0 % u psoriázy po 15,6 % u Crohnovy choroby).

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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 nervového systému	Časté	Bolest hlavy ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus Vyrážka
	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, hematoma, krvácení, podráždění, bolest, pruritus, reakce, otok, indurace, hypersenzitivita, uzliny, vyrážka, kopřivka, vezikuly, pocit tepla

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 příhody 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 s ložiskovou psoriázou.

Infekce

Podíl infekcí dle souhrnných údajů z 12týdenní indukční studie byl 83,3 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem 600 mg ve srovnání se 117,7 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem. Podíl závažných infekcí byl 3,4 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených intravenózně podávaným risankizumabem 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 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem 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 příhody na 100 pacientoroků u pacientů léčených subkutánně podávaným risankizumabem 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).

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.

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

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlásit 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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

Účinnost a bezpečnost risankizumabu byly hodnoceny u 1 419 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité 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 ileálního onemocnění 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 ($\geq 30\%$ pokles SF a/nebo $\geq 30\%$ 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.

ADVANCE a MOTIVATE

Ve studiích ADVANCE a MOTIVATE byli pacienti randomizováni na risankizumab v dávce 600 mg (doporučená dávka), 1 200 mg nebo placebo 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 koprímárních 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 i.v. (n=175) %	Risankizumab 600 mg i.v. (n=336) %	(95% CI)	Placebo i.v. (n=187) %	Risankizumab 600 mg i.v. (n=191) %	Léčebný rozdíl ^d (95% CI)
Koprímární 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 12ⁱ	9 %	24 %	15 % [9 %, 21 %] ^a	4 %	19 %	15 % [9 %, 21 %] ^a

^a Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebu při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).

^a 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 $\leq 2,8$ 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 ileálním onemocněním.

^g Zvýšená klinická odpověď v hodnocení SF/APS: $\geq 60\%$ pokles průměrného denního skóre SF a/nebo $\geq 35\%$ 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 koprimary 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 i.v.	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 %, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

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

Koprimary cílové parametry byly klinická remise v týdnu 52 a endoskopická odpověď v týdnu 52. Koprimary 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 i.v. indukce/ Placebo s.c. ^f (n=164) %	Risankizumab i.v. indukce/ Risankizumab	Léčebný rozdíl (95% CI)

		360 mg s.c. (n=141) %	
Koprimární cílové parametry			
Klinická odpověď	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 %] ^{e,g}
Udržení klinické remise^h	(n=91) 51 %	(n=72) 69 %	21 % [6 %, 35 %] ^{d,g}
Endoskopická remise	13 %	39 %	28 % [20 %, 37 %] ^{e,g}
Zhojení sliznice	n=162 10 %	n=141 31 %	22 % [14 %, 30 %] ^{e,g}
<p>^a Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebo při kontrole multiplicity ($p \leq 0,01$).</p> <p>^b Statisticky signifikantní při porovnání risankizumabu oproti placebo při kontrole multiplicity ($p < 0,001$).</p> <p>^c Porovnání risankizumabu oproti placebo s nominální $p < 0,001$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^d Porovnání risankizumabu oproti placebo s nominální $p < 0,01$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^e Porovnání risankizumabu oproti placebo s nominální $p < 0,05$ bez celkové kontroly chyb typu I.</p> <p>^f Skupina jen s indukční léčbou zahrnovala pacienty, u kterých došlo ke klinické odpovědi na indukční terapii risankizumabem a v udržovací studii (FORTIFY) byli randomizováni na placebo.</p> <p>^g Upravený léčebný rozdíl.</p> <p>^h Udržení klinické remise: klinická remise v týdnu 52 u subjektů s klinickou remisí v týdnu 0.</p>			

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 i.v. / placebo s.c. (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 i.v. / placebo s.c. (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 i.v. / placebo s.c. (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 360 mg s.c. 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 360 mg s.c. a byla jim podána záchranná léčba risankizumabem (jednorázová dávka 1 200 mg intravenózně,

následovaná 360 mg s.c. 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 i.v. / risankizumabem s.c. v týdnu 52 ve studii FORTIFY.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s risankizumabem u jedné nebo všech podskupin pediatrické populace v indikaci Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Risankizumab vykazoval lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrným dávkou v rozmezí dávek 18 až 360 mg a 0,25 až 1 mg/kg podávaných subkutánně a 200 až 1 800mg 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 (i.v.) v týdnech 0, 4 a 8, následovanou udržovací dávkou 360 mg subkutánně (s.c.) 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 (\pm směrodatná odchylka) distribuční objem při ustáleném stavu (V_{ss}) risankizumabu byl ve studiích fáze 3 u pacientů s psoriázou 11,4 (\pm 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 (\pm směrodatná odchylka) systémová clearance (CL) risankizumabu byla 0,3 (\pm 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 dávkou (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 či s Crohnovou chorobou.

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 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 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. 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 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 s.c. 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 s.c. každých 8 týdnů) 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

Skyrizi 360 mg injekční roztok v zásobní vložce

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

Skyrizi 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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.

Zásobní vložku lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě maximálně do 25 °C) po dobu až 24 hodin.

Uchovávejte zásobní vložku nebo 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 pryžovou přírubou a pryžovým pístem jako materiálem, který přichází do kontaktu s přípravkem, a s pryskyřicovým víčkem. Zásobní vložka je sestavena pomocí teleskopické šroubovací sestavy. 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 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Přípravek Skyrizi 90 mg je k dispozici v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Skyrizi 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 90 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 číré 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 slabě žlutý a čirý až mírně opalizující.

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 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/19/1361/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2024

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