

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SKYRIZI 150 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek kullanımlık kalem 1 mL çözelti içerisinde 150 mg risankizumab içerir.

Risankizumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen, interlökin (IL)-23 proteinine karşı seçici bir hümanize immünoglobülin G1 (IgG1) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 1.24 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz ila sarı renkli, berrak ila hafif opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Plak psöriyazis

SKYRIZI, sistemik tedavilere aday olan ve konvansiyonel sistemik tedavilere (örneğin siklosporin, metotreksat veya fototerapi) yanıt vermeyen, bunların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda orta ile şiddetli plak tip psöriyazis tedavisinde endikedir.

Psöriyatik artrit

SKYRIZI, tek başına veya metotreksat (MTX) ile kombinasyon halinde, bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda aktif psöriyatik artrit tedavisinde endikedir.



4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SKYRIZI, endike olduğu durumların teşhisi ve tedavisinde uzman bir doktorun gözetimi ve rehberliği altında kullanıma yöneliktir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir subkütan enjeksiyonla uygulanan 150 mg'dır (bir adet 150 mg kullanıma hazır enjektör ya da kullanıma hazır kalem).

16 haftalık tedavinin ardından, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Başlangıçta kısmi yanıt veren bazı plak psöriyazis hastalarında 16 haftayı aşan devamlı tedavinin ardından düzelme görülebilir.

Unutulan doz

Bir dozun unutulması durumunda, doz en kısa sürede uygulanmalıdır. Ardından, doz uygulamasına planlanan şekilde devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

SKYRIZI subkütan enjeksiyonla uygulanır. Enjeksiyonlar uyluk ya da karına uygulanmalıdır. Hastalar cildin hassas, morarmış, eritemli, sertleşmiş veya psöriyazisten etkilenmiş bölgelerine enjekte etmemelidir.

Hastalar subkütan enjeksiyon tekniğine ilişkin eğitim aldıktan sonra SKYRIZI'yi kendi kendilerine enjekte edebilirler. Hastalar uygulama öncesinde Kullanma Talimatı'nı okumaları konusunda bilgilendirilmelidir.

SKYRIZI üst kolun dış kısmına sadece bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin risankizumab farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlı özel bir çalışma yürütölmemiştir. Genel olarak, bu rahatsızlıkların monoklonal antikörlerin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olması beklenmemektedir ve bir doz ayarlaması gerekli görölmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

5-18 yaş arası hastalarda risankizumabın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Risankizumabın 6 yaşından küçük çocuklarda orta veya şiddetli plak psöriyazis endikasyonu için ya da 5 yaşından küçük çocuklarda psöriyatik artrit endikasyonu için uygun bir kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

65 yaş ve üstü hastalar için sınırlı bilgi bulunmaktadır.



Aşırı kilolu hastalar:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

SKYRIZI aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de liste halinde verilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Klinik olarak anlamlı aktif enfeksiyonlar (örn. aktif tüberküloz, bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar

Risankizumab enfeksiyon riskini artırabilir.

Kronik enfeksiyonu veya nükseden enfeksiyon hikayesi olan veya enfeksiyon için bilinen risk faktörleri olan hastalarda risankizumab dikkatli kullanılmalıdır. Klinik olarak anlamlı aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon iyileşene veya uygun şekilde tedavi edilinceye kadar risankizumab tedavisi başlatılmamalıdır.

Risankizumab ile tedavi edilen hastalar, klinik olarak anlamlı kronik veya akut enfeksiyon belirtileri veya semptomları ortaya çıkarsa tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hastada bu tür bir enfeksiyon ortaya çıkması veya hastanın standart enfeksiyon tedavisine yanıt vermemesi durumunda, hasta yakından izlenmelidir ve enfeksiyon geçene kadar risankizumab uygulanmamalıdır.

Tüberküloz

Risankizumab tedavisine başlamadan önce, hastalar tüberküloz (TB) enfeksiyonu için değerlendirilmelidir. Risankizumab alan hastalar, aktif TB belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir. Yeterli tedavi seyrinin doğrulanmadığı, geçmişte latent ya da aktif TB öyküsü olan hastalarda, risankizumaba başlamadan önce anti-TB tedavisi düşünülmelidir.

Aşılamalar

Risankizumab tedavisine başlamadan önce, güncel bağışıklama programına uygun olarak tüm aşıların tamamlanması düşünülmelidir. Bir hastaya canlı aşı yapıldıysa (viral veya bakteriyel), risankizumab ile tedaviye başlamadan önce en az 4 hafta beklemesi önerilir. Risankizumab ile tedavi edilen hastalara tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 21 hafta boyunca canlı aşılar uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Aşırı duyarlılık

Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa, risankizumab uygulaması hemen durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Yardımcı maddeler



Bu tıbbi ürün 150 mg doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risankizumabın karaciğer enzimleriyle metabolizasyona veya böbrek eliminasyonuna uğraması beklenmemektedir. Risankizumab ile tıbbi ürün metabolize edici enzim inhibitörleri, indükleyicileri ya da sübstratları arasında etkileşim beklenmemektedir ve doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Eşzamanlı immunosüpresif tedavi veya fototerapi

Biyolojikler veya fototerapi dahil olmak üzere immunosüpresantlarla kombine risankizumabın etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Risankizumabın karaciğer enzimleriyle metabolizasyona veya böbrek eliminasyonuna uğraması beklenmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalar ile ilgili sınırlı güvenlilik bilgisi bulunmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

5-18 yaş arası hastalarda SKYRIZI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

SKYRIZI'nin 6 yaşından küçük çocuklarda orta veya şiddetli plak psöriyazis endikasyonu için uygun bir kullanımı bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 21 hafta boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda risankizumab kullanımına dair sınırlı sayıda veri (300'den az hamilelik sonucu) mevcuttur ya da veri bulunmamaktadır.

Gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, risankizumabın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm



5.3). Önlem amaçlı olarak hamile kadınlarda risankizumab kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

Laktasyon dönemi

Risankizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'nin doğumdan sonraki ilk günlerde anne sütüne geçtiği bilinmekte olup, hemen ardından düşük konsantrasyonlara düşer. Bu sebeple bu kısa dönem sırasında anne sütüyle beslenen bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa yararı ve risankizumab tedavisinin kadına yararı göz önünde bulundurularak risankizumab tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedavisinden uzak durulup durulmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Risankizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmaları fertilité açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SKYRIZI araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

SKYRIZI ile ilişkili advers etkiler aşağıda Tablo 1'de sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır. Psöriyazis ve psöriyatik artrit ile ilgili risankizumaba ilişkin klinik çalışmalardan elde edilen, advers reaksiyonlar (Tablo 1), MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve şu düzene dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 1: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a
	Yaygın	Tinea enfeksiyonları ^b
	Yaygın olmayan	Folikülit
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı ^c
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kaşıntı Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk ^d Enjeksiyon yeri reaksiyonları ^e

^a Şunları içerir: solunum yolu enfeksiyonu (viral, bakteriyel veya belirlenmemiş), sinüzit (akut dahil), rinit, nazofarenjit, farenjit (viral dahil), tonsilit, larenjit, trakeit

^b Şunları içerir: ayak mantarı, kasık mantarı, vücuttaki tinea, tinea versikolor, tinea manuum, onikomikoz, deride mantar enfeksiyonu



^c Şunları içerir: baş ağrısı, tansiyon baş ağrısı, sinüs baş ağrısı

^d Şunları içerir: yorgunluk, asteni

^e Şunları içerir: enjeksiyon yerinde morarma, eritem, hematoma, hemoraj, tahriş, ağrı, kaşıntı, reaksiyon, şişme, sertleşme, döküntü

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon oranı, uzun süre risankizumaba maruz kalma dahil, psöriyazis klinik çalışmalarında 100 hasta yılında 75,5 olay ve psöriyatik artrit klinik çalışmalarında 100 hasta yılında 43 olay olmuştur. Vakaların çoğu ciddi değildir ve şiddeti hafif ve orta derecededir ve risankizumabın kesilmesine yol açmamıştır. Ciddi enfeksiyon oranı psöriyazis çalışmalarında her 100 hasta yılında 1,7 ve psöriyatik artrit çalışmalarında her 100 hasta yılında 2,6'dır (bkz. Bölüm 4.4).

Psöriyatik artrit

Genel olarak, risankizumab ile tedavi gören psöriyatik artritli hastalarda gözlemlenen güvenilirlik profili, plak psöriyazisli hastalarda gözlemlenen güvenilirlik profili ile tutarlı olmuştur.

İmmünojenisite

Diğer terapötik proteinler ile olduğu gibi, risankizumab ile immünojenisite gelişme potansiyeli mevcuttur. Antikor oluşumunun saptanması büyük ölçüde testin hassasiyetine ve özgüllüğüne bağlıdır.

Psöriyazis klinik çalışmalarında, önerilen klinik dozda risankizumab ile 52 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda, tedavi ile ortaya çıkan anti-ilaç antikorları ve nötralizan antikorlar, değerlendirilen hastaların sırasıyla %24'ünde (263/1.079) ve %14'ünde (150/1.079) tespit edilmiştir.

Birçok psöriyazis hastasında, nötralizan antikorlar da dahil olmak üzere, risankizumaba karşı antikorlar, klinik cevap veya güvenilirlikteki değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir. Yüksek antikor titrelerine (>128) sahip az sayıdaki (yaklaşık % 1; 16. haftada 7/1.000 ve 52. haftada 6/598) hastalar arasında klinik yanıtın azaldığı görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının görülme sıklığı, kısa süreli (16 hafta: %2,7 - %1,3) ve daha uzun süreli (>52 hafta: %5 - %3,3) tedavi boyunca anti-ilaç antikor-negatif gruba kıyasla anti-ilaç antikor-pozitif grupta sayısal olarak daha yüksektir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, hafif ila orta şiddetli derecededir, hiçbiri ciddi değildir ve hiçbiri risankizumabın kesilmesine yol açmamıştır.

Psöriyatik artrit klinik çalışmalarında 28 haftaya kadar önerilen klinik dozda risankizumab ile tedavi gören hastalarda, değerlendirilen hastaların sırasıyla %12,1 (79/652) ve %0'ında (0/652) tedavi sırasında meydana gelen anti-ilaç antikorları ve nötralizan antikorlar tespit edilmiştir. Risankizumaba karşı antikorlar, psöriyatik artrit için güvenilirlik ya da klinik yanıtta değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalar ile ilgili sınırlı güvenilirlik bilgisi bulunmaktadır.



Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası süphemeli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir süphemeli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyonlara ilişkin belirti ve semptomlara karşı izlenmesi ve uygun semptomatik tedavinin derhal uygulanması tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, interlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC18

Etki mekanizması

Risankizumab, IL-12'ye bağlanmadan insan interlökin 23 (IL-23) sitokininin p19 alt birimine yüksek afiniteyle seçici olarak bağlanan ve IL-23 reseptör kompleksiyle etkileşimini inhibe eden bir hümanize immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur. IL-23 enflamatuvar ve immün yanıtlara katılan bir sitokindir. Risankizumab, IL-23'ün reseptörüne bağlanmasını bloke ederek IL-23 bağımlı hücre sinyalinin ve pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasını inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler

Psöriyazisi olan hastaları içeren bir çalışmada, IL-23/IL-17 ekseni ile ilişkili genlerin ekspresyonu, tek doz risankizumabın ardından deride azalmıştır. Ayrıca psöriyatik lezyonlarda epidermal kalınlıkta, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunda ve psöriyatik hastalık belirteçlerinin ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir.

Psöriyatik artritli hastaları içeren bir çalışmada, 0. hafta, 4. hafta ve sonrasında 12 haftada bir subkütan olarak 150 mg risankizumab ile tedavinin ardından, serum IL-17A, IL-17F ve IL-22 dahil olmak üzere IL-23 ve IL-17 ile ilişkili biyobelirteçlerde 24. haftada başlangıca göre istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Plak psöriyazisi

Risankizumabın etkililiği ve güvenliliği çok merkezli, randomize, çift kör dört çalışmada (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE ve IMMVENT) orta veya şiddetli plak psöriyazisi olan 2.109 hastada değerlendirilmiştir. Kaydedilen hastalar 18 yaş ve üzerinde, plak psöriyazisi olan, vücut yüzey alanı (VYA) tutulumları $\geq 10\%$ olan, genel değerlendirmede (plak kalınlığı/sertliği, eritem ve pullanma) psöriyazisi için 0 ila 4 şiddet skalasındaki, statik Doktor Global Değerlendirme (static Physician Global Assessment, sPGA) skoru ≥ 3 olan ve Psöriyazisi Alan ve Şiddet Endeksi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skoru ≥ 12 olan ve sistemik tedavi veya fototerapi için aday olan hastalardır.



Genel olarak, hastaların medyan başlangıç PASI skoru 17,8'dir ve medyan VYA değeri %20'dir ve medyan başlangıç Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) değeri 13'tür. Başlangıç sPGA skoru hastaların %19,3'ünde şiddetli ve % 80,7'sinde orta derecedir. Çalışma hastalarının toplam %9,8'inde tanı konmuş psöriyatik artrit hikayesi vardır.

Tüm çalışmalar boyunca psöriyazis tedavisi için hastaların %30,9'u hiçbir sistemik (biyolojik olmayan ve biyolojik dahil) tedavi görmemiştir, %38,1'i daha önce fototerapi ya da fotokemoterapi almıştır, %48,3'ü daha önce biyolojik olmayan sistemik tedavi almıştır, %42,1'i daha önce biyolojik tedavi almıştır ve %23,7'si en az bir anti-TNF alfa ajanı almıştır.

ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 çalışmalarına 997 hasta kaydedilmiştir (598'i risankizumab 150 mg, 199'u ustekinumab 45 mg veya 90 mg [başlangıç ağırlığına göre] ve 200'ü plasebo almak üzere randomize edilmiştir). Hastalar 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir tedavi almıştır. ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 için iki ko-primer sonlanım noktası, 1) PASI 90 cevabına ve 2) plaseboya karşı 16. haftada temiz ya da neredeyse temiz sPGA skoruna (sPGA 0 ya da 1) ulaşan hasta oranıdır. Ko-primer ve diğer sonlanım noktaları için sonuçlar Tablo 2'de ve Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 2: ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 çalışmalarında plak psöriyazisi olan yetişkinlerdeki etkililik ve yaşam kalitesi sonuçları

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Plasebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Plasebo (N=98) n (%)
sPGA temiz veya neredeyse temiz (0 veya 1)						
16. hafta^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
52. hafta	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA temiz (0)						
16. hafta	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
52. hafta	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
12. hafta	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
52. hafta	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
16. hafta^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
52. hafta	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
16. hafta	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
52. hafta	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--

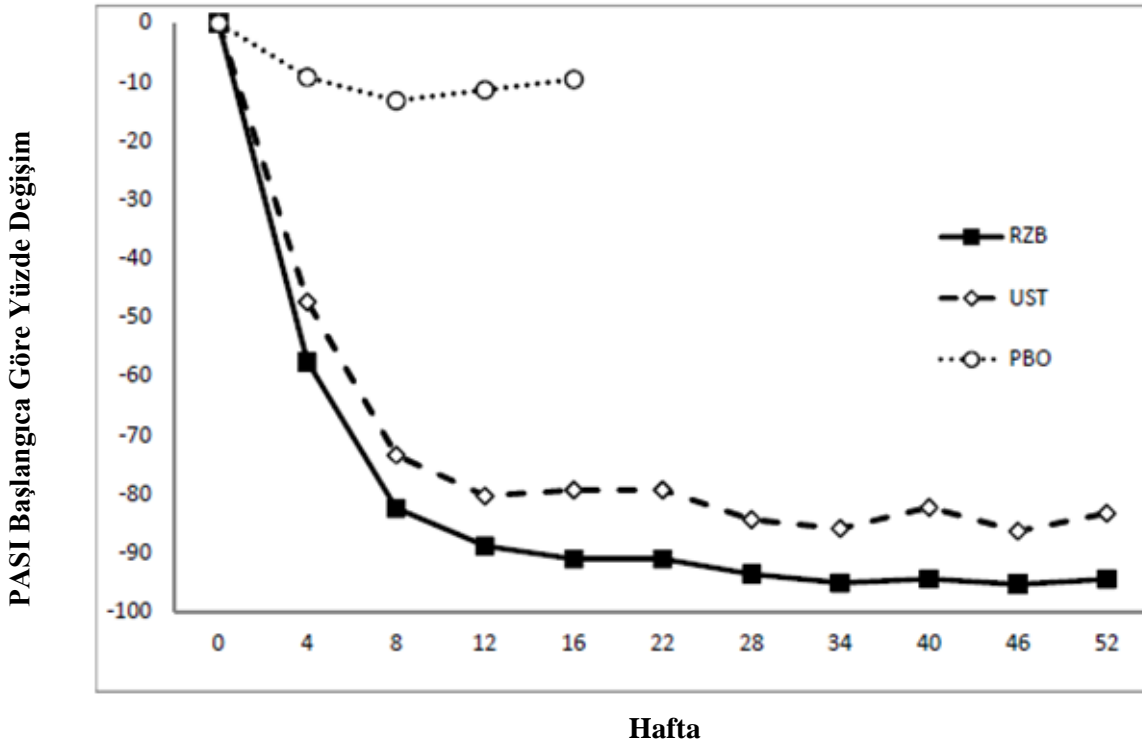


DLQI 0 ya da 1 ^b						
16. hafta	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
52. hafta	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (semptomuz) ^c						
16. hafta	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
52. hafta	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--

Risankizumabın ustekinumab ve plasebo ile bütün karşılaştırmalarında, ULTIMMA-2 çalışmasının 52. haftasında p=0,001 değerinin elde edildiği PASI 75 hariç olmak üzere, p<0,001 değeri elde edilmiştir.

^a Ko-primer sonlanım noktalarına karşı plasebo
^b Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır.
^c Psoriasis Semptom Ölçeği (PSS)'nin 0 olması, son 24 saat boyunca ağrı, kaşıntı, kızarıklık ve yanma semptomları olmadığı anlamına gelir.

Şekil 1: ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2'de PASI başlangıcına göre ortalama yüzde değişim süreci



RZB = risankizumab

UST = ustekinumab

PBO = plasebo

her bir zaman noktasında p<0,001

Yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı ≤130 kg, başlangıç PASI skoru, eşzamanlı psöriyatik artrit, geçmişteki bir biyolojik olmayan sistemik tedavi, geçmişteki bir biyolojik tedavi ve geçmişteki bir biyolojik tedavi başarısızlığına ilişkin incelemede, bu alt gruplarda risankizumaba karşı verilen cevap açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir.



Risankizumab ile tedavi edilen hastalarda, 16. haftada ve 52. haftada kafa derisi, tırnaklar, avuç içi ve ayak tabanını içeren psöriyazisde iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Tablo 3: NAPSI, PPASI ve PSSI'de başlangıçtan ortalama değişiklikler

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Plasebo	Risankizumab	Plasebo	Risankizumab	Plasebo
NAPSI: 16.haftadaki değişiklikler (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: 16.haftadaki değişiklikler (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: 16.haftadaki değişiklikler (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: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi (NAPSI), Palmoplantar Psöriyazis Şiddet İndeksi (PPASI), Kafa Derisi Psöriyazisi Şiddet İndeksi (PSSI), and Standart Hata (SE)						
** p < 0,01 risankizumab ile karşılaştırıldığında						
*** p < 0,001 risankizumab ile karşılaştırıldığında						



Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) ile ölçülen anksiyete ve depresyon, risankizumab grubunda 16. haftada plasebo grubuna göre düzelmiştir.

Yanıtın korunması

ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 çalışmalarında risankizumab alan hastaların entegre analizinde, 16. haftada PASI 100 cevabı verenler için, risankizumaba devam eden hastaların %79,8'i (206/258) 52. haftaya kadar cevap vermeyi sürdürmüştür. 16. haftada PASI 90 cevabı verenler için hastaların %88,4'ü (398/450) 52. haftaya kadar cevap vermeyi sürdürmüştür.

Risankizumaba 77 haftaya kadar maruz kalındığında güvenlilik profili, 16 haftaya kadar gözlemlenen profille tutarlı olmuştur.

IMMHANCE

IMMHANCE çalışmasına 507 hasta kaydedilmiştir (407 hasta risankizumab 150 mg almak üzere ve 100 hasta plasebo almak üzere randomize edilmiştir). Hastalar 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir tedavi almıştır. Başlangıçtan itibaren risankizumab almakta olan ve 28. haftada sPGA yanıtı temiz ile neredeyse temiz olan hastalar 88. haftaya kadar 12 haftada bir risankizumab almak üzere yeniden randomize edilmiştir (son risankizumab dozundan itibaren 16 haftaya kadar takip edilmiştir) veya tedaviden ayrılmıştır.

16. haftada, risankizumab sPGA skoru temiz ile neredeyse temiz (risankizumab ile %83,5'e karşı plasebo ile %7) ve PASI 90 (risankizumab ile %73,2'ye karşı plasebo ile %2) ko-primer sonlanım noktalarında plasebodan üstündür.

IMMHANCE çalışmasında yer alan ve latent tüberkülozlu (TB) olduğu belirlenip çalışma boyunca profilaksi almayan 31 hastanın hiçbirinde, risankizumab ile 55 haftalık ortalama takip süresince aktif TB gelişmemiştir.

IMMHANCE'de 28. haftada temiz veya neredeyse temiz sPGA'ya sahip hastalar arasında, risankizumab ile tedaviye devam etmek için yeniden randomize edilen hastaların % 81,1'i (90/111), risankizumab tedavisi kesilmek üzere yeniden randomize edilen %7,1'e (16/225) kıyasla bu yanıtı 104. haftada sürdürdü. Bu hastalardan, risankizumab ile tedaviye devam etmesi için yeniden randomize edilen hastaların % 63,1'i (70/111), risankizumab tedavisi kesilmek üzere yeniden randomize edilen %2,2'ye (5/225) kıyasla 104. haftada temiz bir sPGA yanıtına ulaşmıştır.

28. hafta sonunda sPGA skoru temiz veya neredeyse temiz olan, ancak tedavileri kesildikten sonra orta ve şiddetli sPGA yanıtlarına nüks eden hastaların %83,7'si (128/153), tedaviye yeniden başladıklarında, sPGA skorunda temiz ve neredeyse temiz değerini 16. haftada geri kazanmıştır. Temiz ve neredeyse temiz sPGA yanıtlarının kaybı, ilk doz atlandıktan 12 hafta sonra gözlemlenmiştir. Tedavisi kesilen gruba randomize edilen hastaların %80,9'unda (182/225) nüks gözlemlenirken, nüks görülmesine kadar geçen ortalama süre 295 gün olmuştur. Bireysel olarak hasta seviyesinde tekrar yanıt alma ihtimalinin ya da yanıt kaybı süresinin öngörülebilmesi için herhangi bir karakteristik özellik tanımlanmamıştır.

IMMVENT

IMMVENT çalışmasına 605 hasta kaydedilmiştir (301 hasta risankizumab almak üzere ve 304 hasta adalimumab almak üzere randomize edilmiştir). Risankizumab almak üzere randomize edilen hastalar 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir 150 mg tedavi almıştır. Adalimumab almak üzere randomize edilen hastalar 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve



ardından 15. haftaya kadar iki haftada bir 40 mg tedavi almıştır. 16. haftadan itibaren, adalimumab almakta olan hastalar yanıtı bağılı olarak tedaviye devam etmiştir veya başka tedaviye geçiş yapmıştır:

- <PASI 50 yanıtı hastalar risankizumab tedavisine geçmiştir
- PASI 50 ila <PASI 90 yanıtı olan hastalar adalimumab tedavisine devam etmek veya risankizumab tedavisine geçiş yapmak üzere yeniden randomize edilmiştir.
- PASI 90 yanıtını sağlayan hastalar adalimumab tedavisi ile devam etmiştir.

Sonuçlar Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: IMMVENT çalışmasında plak psöriyazisi olan yetişkinlerde 16. haftadaki etkililik ve yaşam kalitesi sonuçları

	Risankizumab (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA temiz veya neredeyse temiz^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 ya da 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)
Tüm karşılaştırmalarda p<0,001 sağlandı		
^a Ko-primer sonlanım noktaları		
^b Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır.		

16. haftada adalimumab ile PASI 50 ila <PASI 90 arasında skoru olan hastalar yeniden randomize edilmiştir. Risankizumaba geçen ve adalimumab tedavisine devam eden hastalarda PASI 90 yanıt oranları arasındaki fark, yeniden randomizasyondan sonraki 4. haftadan itibaren görülmeye başlanmıştır (sırasıyla, %49,1 ve %26,8).

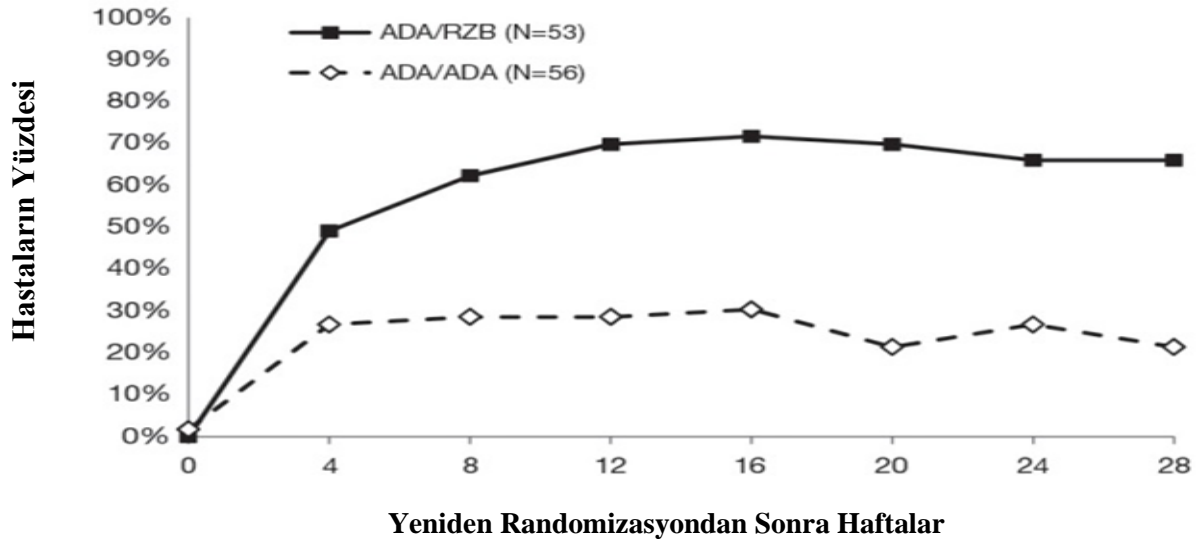
Yeniden randomizasyondan 28 hafta sonra elde edilen sonuçlar Tablo 5 ve Şekil 2'de sunulmaktadır.

Tablo 5: IMMVENT'te yeniden randomizasyondan 28 hafta sonra etkililik sonuçları

	Risankizumaba geçiş (N=53) n (%)	Adalimumaba devam (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Tüm karşılaştırmalarda p<0,001 sağlandı		



Şekil 2: IMMVENT'te yeniden randomizasyonun ardından PASI 90 süreci



ADA/ADA: Adalimumaba randomize edilen ve adalimumaba devam eden hastalar
ADA/RZB: Adalimumaba randomize edilen ve risankizumaba geçen hastalar
4. haftada $p < 0,05$ ve 8. haftadan itibaren her bir zaman noktasında $p < 0,001$

Bir arınma dönemi olmadan adalimumabdan risankizumaba geçen 270 hastada, risankizumabın güvenlilik profili, daha önceki herhangi bir sistemik tedavinin arınma döneminin ardından risankizumaba geçen hastalardakine benzerdir.

Psöriyatik artrit

Risankizumabın aktif psöriyatik artritli (PsA) yetişkinlerde bulgu ve belirtileri, fiziksel fonksiyonu, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ve radyografik ilerleme görülmeyen hastaların oranını iyileştirdiği gösterilmiştir.

Risankizumabın güvenliliği ve etkililiği, 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada yer alan aktif PsA'lı 1.407 hastada değerlendirilmiştir (KEEPSAKE1'de 964 ve KEEPSAKE2'de 443).

Bu çalışmalarda hastalarda, Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterlerine (CASPAR) göre en az 6 aydır devam eden PsA tanısı, başlangıçta 4,9 yıllık medyan PsA süresi, ≥ 5 hassas eklem ve ≥ 5 şişmiş eklem ile başlangıçta aktif plak psöriyazisi veya tırnak psöriyazisi bulunmaktadır. Hastaların %55,9'unda aktif plak psöriyazisi ile birlikte ≥ 3 BSA olmuştur. Hastaların sırasıyla %63,4 ve %27,9'unda entezit ve daktilit olmuştur. Tırnak psöriyazisinin daha ayrıntılı değerlendirildiği KEEPSAKE1'de hastaların %67,3'ünde tırnak psöriyazisi olmuştur.

Her iki çalışmada da, hastalar 0, 4 ve 16. haftalarda risankizumab 150 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 28. haftadan başlayarak tüm hastalar, 12 haftada bir risankizumab almıştır.

KEEPSAKE1'de, tüm hastalar daha önceden biyolojik olmayan DMARD tedavisine yetersiz yanıt ya da intolerans göstermiş ve biyolojik tedavi görmemiştir. KEEPSAKE2'de, hastaların %53,5'inde daha önceden biyolojik olmayan DMARD tedavisine yetersiz yanıt veya intolerans yaşanmış ve %46,5'inde biyolojik tedaviye yetersiz yanıt ya da intolerans yaşanmıştır.



Her iki çalışmada da, hastaların %59,6'sı eş zamanlı metotreksat (MTX), %11,6'sı MTX dışında eş zamanlı biyolojik olmayan DMARD ve %28,9'u risankizumab monoterapisi almıştır.

Klinik yanıt

Risankizumab ile tedavi, 24. haftada plaseboya kıyasla hastalık aktivitesi ölçümlerinde anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktası, 24. haftada Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 20 yanıtına ulaşan hastaların oranı olmuştur. Temel etkililik sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: KEEPSAKE1 ve KEEPSAKE2 çalışmalarındaki etkililik sonuçları

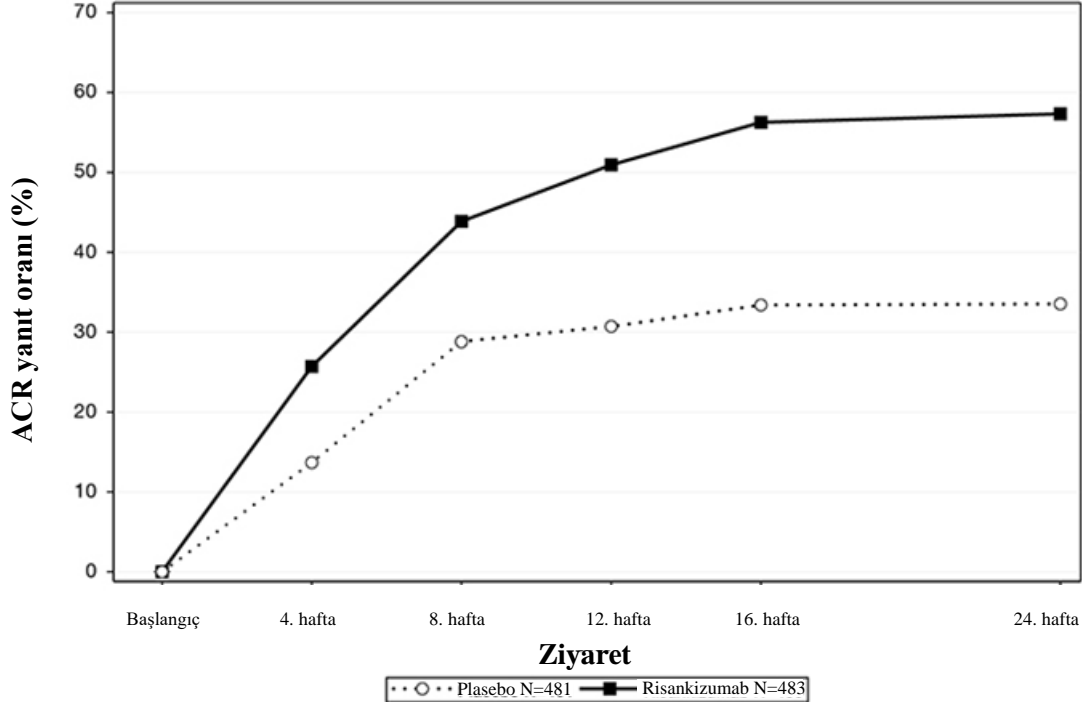
Sonlanım Noktası	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Plasebo N=481 n (%)	Risankizumab N=483 n (%)	Plasebo N=219 n (%)	Risankizumab N=224 n (%)
ACR20 Yanıtı				
16. Hafta	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
24. Hafta	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
52. Hafta*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
ACR50 Yanıtı				
24. Hafta	54 (11,3)	162 (33,4) ^b	20 (9,3)	59 (26,3) ^b
52. Hafta*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
ACR70 Yanıtı				
24. Hafta	23 (4,7)	74 (15,3) ^b	13 (5,9)	27 (12,0) ^c
52. Hafta*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Enteziti Rezolüsyonu (LEI=0)				
24. Hafta*	156/448 (34,8) ^d	215/444 (48,4) ^{a,d}	-	-
52. Hafta*	-	244/393 (62,1) ^d	-	-
Daktiliti Rezolüsyonu (LDI=0)				
24. Hafta*	104/204 (51,0) ^e	128/188 (68,1) ^{a,e}	-	-
52. Hafta*	-	143/171 (83,6) ^e	-	-
Minimum Hastalık Aktivitesi (MDA) Yanıtı				
24. Hafta	49 (10,2)	121 (25,0) ^a	25 (11,4)	57 (25,6) ^a
52. Hafta*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)
*veriler mevcut hastalar için, n/N gözlemlenen (%) biçiminde gösterilmektedir				
^a . çoklu kontrollü p≤0,001 risankizumab – plasebo karşılaştırması.				
^b . nominal p≤0,001 risankizumab – plasebo karşılaştırması.				
^c . nominal p≤0,05 risankizumab – plasebo karşılaştırması.				
^d . Başlangıçta LEI>0 olan hastalar için KEEPSAKE1 ve KEEPSAKE2'den alınmış olan havuzlanmış verilerden özetlenmiştir.				
^e . Başlangıçta LDI>0 olan hastalar için KEEPSAKE1 ve KEEPSAKE2'den alınmış olan havuzlanmış verilerden özetlenmiştir.				



Zaman içinde yanıt

KEEPSAKE1’de, 4. hafta kadar erken bir dönemde, risankizumab grubunda plasebo grubuna kıyasla daha yüksek ACR20 yanıtı gözlemlenmiştir (%25,7) ve tedavi farkı, zaman içinde 24. haftaya kadar devam etmiştir (bkz. Şekil 3).

Şekil 3: KEEPSAKE1 çalışmasında 24. haftaya kadar ACR20 yanıtları elde edilen hastaların yüzdesi



KEEPSAKE2’deki hastaların %19,6’sında, 4. hafta kadar erken bir dönemde risankizumab kolu için plaseboya kıyasla daha fazla ACR20 yanıtı görülmüştür.

Risankizumab gruplarında gözlemlenen yanıtlar, eş zamanlı biyolojik olmayan DMARD kullanımına, önceki biyolojik olmayan DMARD sayısına, yaşa, cinsiyete, ırka ve VKİ’ye bakılmaksızın benzer olmuştur. KEEPSAKE2’de, önceki biyolojik tedaviye bakılmaksızın yanıtlar görülmüştür.

52 haftaya kadar maruziyet ile risankizumabın güvenlik profili, 24 haftaya kadar gözlemlenen profil ile tutarlıdır.

Her iki çalışmada da, 24. haftada modifiye PsA Yanıt Kriterlerine (PsARC) ulaşılan hastaların oranı, plaseboya kıyasla risankizumab alan hastalarda daha yüksek olmuştur. Ek olarak, risankizumab alan hastalar, 24. haftada plaseboya kıyasla CRP ile Hastalık Aktivite Skorunda (28 eklem) (DAS28-CRP) daha fazla iyileşme göstermiştir. İyileşmeler, PsARC ve DAS28-CRP için 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Risankizumab ile tedavi, her bir ACR bileşeni, Sağlık Değerlendirme Anketi-İş Göremezlik İndeksi (HAQ-DI), ağrı değerlendirme ve yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinde (hsCRP) plaseboya kıyasla iyileşme ile sonuçlanmıştır.



Risankizumab ile tedavi, PsA'lı hastalarda psöriyazise ilişkin cilt bulgularında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Risankizumab ile tedavi, KEEPSAKE1'de başlangıçta tırnak psöriyazisi olan hastalarda (%67,3) modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksinde (mNAPSI) ve 5 puanlı Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır. Bu iyileşme 52. haftaya kadar sürdürülmüştür (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: KEEPSAKE1'de tırnak psöriyazisi etkililik sonuçları

	Plasebo N=338	Risankizumab N=309
Başlangıca göre mNAPSI değişikliği^a		
24. Hafta	-5,57	-9,76 ^b
52. Hafta	-	-13,64
Başlangıca göre PGA-F değişikliği^a		
24. Hafta	-0,4	-0,8 ^b
52. Hafta	-	-1,2
PGA-F belirgin/minimal ve ≥2-derece iyileşme^c		
24. Hafta n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) ^d
52. Hafta n (%)	-	105 (58,0)
^a Başlangıçta tırnak psöriyazisi olan hastalar için özetlenmiştir (Plasebo N=338; risankizumab N=309; 52. Haftada, mNAPSI için, gözlemlenen risankizumab N=290, PGA-F, gözlemlenen risankizumab N=291). ^b Çoklu kontrollü p≤0,001 risankizumab – plasebo karşılaştırması. ^c Başlangıçta tırnak psöriyazisi ve “Hafif”, “Orta” veya “Şiddetli” PGA-F genel global değerlendirilmesi olan hastalar için özetlenmiştir (Plasebo N=190; risankizumab N=188, 52. Haftada, gözlemlenen risankizumab N=181). ^d Nominal p≤0,001 risankizumab – plasebo karşılaştırması.		

Radyografik yanıt

KEEPSAKE1'de, yapısal hasarda ilerlemenin engellenmesi radyografik olarak değerlendirilmiş ve başlangıca kıyasla 24. haftada modifiye Total Sharp Skorunda (mTSS) değişiklik olarak ifade edilmiştir. mTSS skoru, el distal interfalangeal (DIP) eklemlerinin eklenmesi ile PsA için değiştirilmiştir. 24. haftada, plaseboya kıyasla (ortalama mTSS 0,32) risankizumab (ortalama mTSS 0,23) ile yapısal hasardaki ortalama ilerleme istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır. 24. haftada, radyografik ilerleme olmayan hastaların oranı (mTSS'de başlangıca göre değişikliğin ≤0 olması olarak tanımlanır), plaseboya kıyasla (%87,7) risankizumab kolunda (%92,4) daha yüksek olmuştur. Bu yanıt, 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Her iki çalışmada da risankizumab ile tedavi gören hastalar, HAQ-DI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda 24. haftada plaseboya kıyasla başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme göstermiştir (plaseboya kıyasla (-0,11) (p≤0,001) KEEPSAKE1 (-0,31), plaseboya kıyasla (-0,05) (p≤0,001) KEEPSAKE2 (-0,22)). 24. haftada, plaseboya kıyasla risankizumab grubunda başlangıca göre HAQ-DI skorunda en az 0,35 değerinde klinik açıdan anlamlı azalma sağlanan



daha yüksek bir gönüllü oranına erişilmiştir. Fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Her iki çalışmada da risankizumab ile tedavi gören hastalar, SF-36 V2 fiziksel bileşen özeti skorlarında ve 24. haftada FACIT-Yorgunluk skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler göstermiş ve iyileşmeler 52. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Başlangıçta, psöriyatik spondilit, KEEPSAKE1'deki hastaların %19,6'sında (%7,9'u radyograf veya MRG ile teşhis edilmiştir) ve KEEPSAKE2'nin %19,6'sında (radyograf veya MRG ile teşhis edilmiştir) bildirilmiştir. Risankizumab ile tedavi görmüş olan, klinik olarak değerlendirilmiş psöriyatik spondilitli hastalar, 24. haftada plaseboya kıyasla Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) skorlarında iyileşmeler göstermiştir. İyileşmeler 52. haftaya kadar korunmuştur. Çalışmaya az sayıda hasta dahil olduğundan, radyograf ya da MRG ile doğrulanmış ankilozan spondilit benzeri psöriyatik artropatili hastalarda risankizumabın etkililiğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Risankizumabın farmakokinetiği, plak psöriyazisi olan hastalar ve psöriyatik artriti olan hastalar arasında benzerdir.

Genel özellikler

Emilim:

Risankizumab, subkütan olarak uygulanan 18 ila 300 mg ve 0,25 ila 1 mg/kg ve ayrıca intravenöz olarak uygulanan 200 ila 1.200 mg ve 0,01 ila 5 mg/kg doz aralıklarındaki maruziyette, doz orantılı artışla birlikte doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Risankizumabın subkütan dozlamasının ardından, tahmini %89 mutlak biyoyararlanımla birlikte dozlamadan sonra 3 ila 14 gün arasında tepe plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. 0. haftada, 4. haftada ve bunun ardından 12 haftada bir 150 mg şeklindeki dozlama rejiminde tahmini kararlı durum tepe konsantrasyonu ve tahmini çukur plazma konsantrasyonları sırasıyla 12 ve 2 mikrogram/mL'dir.

Dağılım:

Faz 3 çalışmalarında psöriyazisi olan hastalarda risankizumabın ortalama (\pm standart sapma) kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 11,4 ($\pm 2,7$) L olup, risankizumabın dağılımının öncelikli olarak vasküler ve interstisyel boşluklarla sınırlı olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Terapötik IgG monoklonal antikolar tipik olarak, endojen IgG'ler ile aynı şekilde katabolik yollarla küçük peptitler ve amino asitlere bozunur. Risankizumabın sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmesi beklenmemektedir.



Eliminasyon:

Faz 3 çalışmalarında psöriyazisi olan hastalarda risankizumabın ortalama (\pm standart sapma) sistemik klerensi (CL) 0,3 (\pm 0,1) L/gündür ve risankizumabın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü, Faz 3 çalışmalarında psöriyazisi olan hastalarda 28-29 gün aralığındadır.

Bir IgG1 monoklonal antikoru olarak risankizumabın böbreklerde glomerüler filtrasyonla süzülmesi veya değişmemiş molekül olarak idrarla atılması beklenmemektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Risankizumab, sağlıklı hastalarda veya psöriyazisi olan hastalarda subkütan olarak uygulanan 18 ila 300 mg ya da 0,25 ila 1 mg/kg doz aralığı değerlendirmelerinde sistematik maruziyette (C_{maks} ve EAA) yaklaşık olarak doz orantılı artışla birlikte doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Etkileşimler

Plak psöriyazisi olan hastalarda, risankizumabın tekrarlanan uygulamasının sitokrom P450 (CYP) duyarlı prob substratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir etkileşim çalışması yürütülmüştür. Risankizumab tedavisinin ardından kafein (CYP1A2 substratı), varfarin (CYP2C9 substratı), omeprazol (CYP2C19 substratı), metoprolol (CYP2D6 substratı) ve midazolam (CYP3A substratı) maruziyeti, risankizumab tedavisi öncesindeki maruziyetleriyle karşılaştırılabilir ölçüde idi, bu da bu enzimlerle klinik olarak anlamlı etkileşim olmadığını belirtmektedir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri risankizumab maruziyetinin, klinik çalışmalar sırasında plak psöriyazisi olan ya da psöriyatik artriti olan hastalar tarafından kullanılan eşzamanlı tedaviler tarafından etkilenmediğini göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Risankizumabın pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Yaşlı popülasyon:

Risankizumabı kullanan plak psöriyazisli 2.234 hasta arasından 243'ü 65 yaş veya üstü olup, 24 hasta ise 75 yaş veya üstüdür. Risankizumabı kullanan psöriyatik artritle 1.542 hastanın 246'sı 65 yaş veya üstü, 34'ü ise 75 yaş veya üstüdür. Risankizumab alan yaşlı ve genç hastalar arasında risankizumab maruziyetinde genel bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Karaciğer / böbrek yetmezliği:

Karaciğer ya da böbrek yetmezliğinin risankizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlı özel bir çalışma yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, serum kreatinin seviyeleri, kreatinin klerensi veya karaciğer fonksiyon belirteçleri (ALT/AST/bilirubin), plak psöriyazisli ya da psöriyatik artritle hastalarda risankizumabın klerensi üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

IgG1 monoklonal antikoru olarak, risankizumab temelde hücre içi katabolizmayla elimine edilir ve karaciğer P450 sitokrom enzimleri ya da böbrek eliminasyonu ile metabolizmaya uğraması beklenmemektedir.



Vücut ağırlığı:

Risankizumab klerensi ve dağılım hacmi vücut ağırlığı ile birlikte artar, bu da vücut ağırlığının yüksek olduğu (> 130 kg) hastalarda etkililiği azaltabilir. Ancak, bu gözlem sınırlı sayıda hastayı temel almaktadır. Halen vücut ağırlığına göre doz ayarlaması önerilmemektedir.

Cinsiyet veya ırk:

Risankizumabın klerensi plak psöriyazisi olan ya da psöriyatik artriti olan yetişkin hastalarda cinsiyet veya ırktan anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Bir klinik farmakokinetik çalışmasında, beyaz ırk hastalarına kıyasla, Çinli veya Japon hastalarda risankizumab maruziyeti bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi değerlendirmeleri dahil tekrar-doz toksisitesi çalışmalarına ve sinomolgus maymunlarında 50 mg/kg/hafta'ya kadar dozlarda (maksimum önerilen insan dozundaki (MRHD) klinik maruziyetin yaklaşık 70 katı düzeyinde maruziyet üreten) gerçekleştirilen bir üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite çalışmasına dayanarak, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Risankizumab ile mutajenisite ve karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Sinomolgus maymunlarında 50 mg/kg/hafta'ya kadar dozlarda (MRHD'de klinik maruziyetin yaklaşık 70 katı) gerçekleştirilen 26 haftalık bir kronik toksikoloji çalışmasında pre-neoplastik veya neoplastik lezyonlar gözlemlenmemiştir ve advers immunotoksisite ya da advers kardiyovasküler etkiler kaydedilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat (E262)

Asetik asit (E260)

Trehaloz dihidrat

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları mevcut olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem, ışıktan korunmak için, kullanım anına kadar orijinal ambalaj kutusunda saklanmalıdır.



Skyrizi 150 mg kullanıma hazır kalem, ışıktan korumak için orijinal ambalaj kutusunda, buzdolabının dışında (maksimum 25°C'ye kadar) 24 saate kadar saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SKYRIZI otomatik iğne kılıfına sahip kullanıma hazır kaleme yerleştirilmiş kullanıma hazır cam enjektör içerisinde bulunmaktadır.

Her bir ambalaj, 1 adet kullanıma hazır kalem içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyondan önce kutu buzdolabından çıkarılır ve kutudan çıkartmadan kullanıma hazır kalemlerin, doğrudan güneş ışığı almayacak şekilde (30 ila 90 dakika süreyle) oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir.

Çözelti, renksiz ila sarı renkli ve berrak ila hafif opalesan olmalıdır.

Genel özel önlemler

Kullanım öncesinde, kullanıma hazır kalemlerin her birinin gözle kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir. Çözelti ürün ile ilgili birkaç yarısaydam veya beyaz renkte partikül içerebilir. Çözeltinin bulanık olması veya renginde değişiklik olması veya büyük parçacıkları içermesi durumunda SKYRIZI kullanılmamalıdır.

Kullanma Talimatı'nda ürünün kullanımına dair kapsamlı bilgi sunulmuştur.

Her kullanıma hazır kalem yalnızca tek kullanımlıktır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok
No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir/İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2023/98



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

