

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg ryzankizumabu w 1 ml roztworu.

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg ryzankizumabu w 1 ml roztworu.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 75 mg ryzankizumabu w 0,83 ml roztworu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (wyłącznie dla 75 mg roztwór do wstrzykiwań)

Ten produkt leczniczy zawiera 68,0 mg sorbitolu w dawce 150 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce

Roztwór jest bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce).

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

Pominięcie podania dawki

W przypadku pominięcia dawki, należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).
Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę ryzankizumabu. Ogólnie, nie oczekuje się, aby te zaburzenia miały istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ryzankizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie jest właściwe stosowanie ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub łuszczycowego zapalenia stawów u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Pacjenci z nadwagą

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Wstrzyknięcie musi być podane w udo lub brzuch. Pacjenci nie powinni wykonywać wstrzyknięć w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub zmiany łuszczykowe.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi. Należy poinformować pacjentów o konieczności zapoznania się z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania przed podaniem produktu.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego Skyrizi w górną zewnętrzną powierzchnię ramienia może wykonywać wyłącznie personel medyczny lub opiekun pacjenta.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Aby podać pełną dawkę 150 mg, należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampulko-strzykawek. Oba wstrzyknięcia muszą być wykonane w różnych częściach ciała.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem, pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej

u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampulko-strzykawce

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampulko-strzykawce, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Ten produkt leczniczy zawiera 68,0 mg sorbitolu w dawce 150 mg. Należy uwzględnić addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożywanego w diecie sorbitolu (lub fruktozy).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce 150 mg, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Równoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzankizumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ryzankizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryzankizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia ryzankizumabem dla kobiety.

Płodność

Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ryzankizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (od 13,0% w łuszczycy do 15,6% w chorobie Leśniowskiego-Crohna).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych ryzankizumabu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych (Tabela 1) przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Grzybica dermatofitowa ^b
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia ^d Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^e
^a W tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy ^b W tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry ^c W tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy ^d W tym: uczucie zmęczenia, astenia ^e W tym: zasinienie, rumień, krwiatek, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, włączając długotrwałe narażenie na ryzankizumab. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych pacjentów. U pacjentów narażonych na długotrwałe leczenie ryzankizumabem (do 204 tygodni w badaniu przedłużonym) obserwowany profil immunogenności był spójny w porównaniu z pierwszymi 52 tygodniami leczenia.

U większości pacjentów z łuszczycą obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych pacjentów (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (> 128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi

w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (> 52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 28 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, związane z leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 12,1% (79/652) i 0% (0/652) zbadanych pacjentów. W łuszczycowym zapaleniu stawów obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych ryzankizumabem był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC18

Mechanizm działania

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu osób z łuszczycą, ekspresja genów związanych z osią IL-23/IL-17 zmniejszyła się w skórze po podaniu pojedynczych dawek ryzankizumabu. Obserwowano również zmniejszenie grubości naskórka, nacieku zapalnego i ekspresji markerów łuszczycy w zmianach łuszczycowych.

W badaniu u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu obserwowano statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie względem wartości wyjściowej biomarkerów związanych z IL-23 i IL-17, w tym stężeń w surowicy IL-17A, IL-17F i IL-22, po leczeniu ryzankizumabem w dawce 150 mg podawanym podskórnym w tygodniu 0, tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łuszczyca plackowata

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu oceniano u 2 109 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE i IMVENT). Do badania włączono pacjentów w wieku 18 lat i starszych, którzy mieli łuszczycę plackowatą ze zmienioną chorobowo powierzchnią ciała (ang. *body surface area*, BSA) na co najmniej 10% powierzchni skóry, ogólną ocenę lekarską (ang. *static Physician Global Assessment*, sPGA) nasilenia łuszczycy (grubość/stwardnienie zmiany łuszczycowej, rumień oraz złuszczenie) co najmniej 3 w skali od 0 do 4, wynik co najmniej 12 punktów w skali oceny powierzchni i nasilenia łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) i kwalifikowali się do leczenia ogólnego lub fototerapii.

U pacjentów uczestniczących w badaniach mediana początkowej punktacji PASI wynosiła 17,8, mediana BSA wynosiła 20,0% i mediana początkowej punktacji wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) wynosiła 13,0. Początkowa ocena w skali sPGA u 19,3% pacjentów wskazywała na ciężkie nasilenie, a u 80,7% pacjentów na umiarkowane nasilenie. Łącznie 9,8% pacjentów miało rozpoznane łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie.

We wszystkich badaniach w leczeniu łuszczycy 30,9% pacjentów nie stosowało wcześniej leczenia ogólnego (w tym leczenia niebiologicznego i biologicznego), 38,1% było leczonych wcześniej fototerapią lub fotochemioterapią, 48,3% otrzymało wcześniej niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe, 42,1% otrzymało wcześniej leczenie biologiczne, a 23,7% otrzymało wcześniej co najmniej jeden lek przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF α). Pacjenci, którzy ukończyli te badania i inne badania fazy 2/3, mieli możliwość wzięcia udziału w otwartym badaniu kontynuacyjnym LIMMITLESS.

ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2

Do badań ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 włączono 997 pacjentów [598 losowo przydzielono ryzankizumab w dawce 150 mg, 199 ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg (dawkowanie ustalone na podstawie początkowej masy ciała), a 200 placebo]. Pacjenci otrzymywali leczenie w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Dwa łączne pierwszorzędowe punkty końcowe badań ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 stanowił odsetek pacjentów, którzy osiągnęli: 1) odpowiedź PASI 90 oraz 2) ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta (sPGA 0 lub 1) w 16. tygodniu w porównaniu do otrzymujących placebo. Wyniki dla łącznych pierwszorzędowych i innych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 2 oraz na Rycinie 1.

Tabela 2: Wyniki skuteczności i jakość życia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2

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

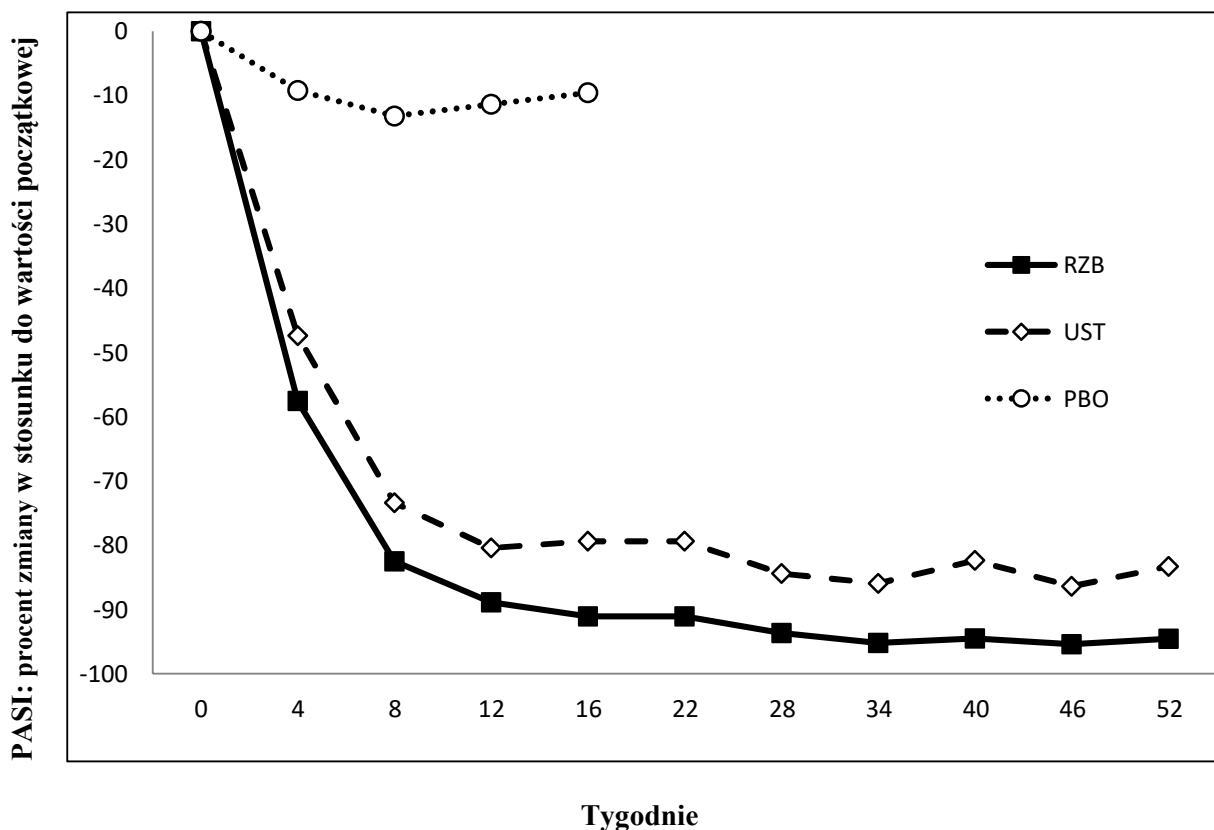
Dla wszystkich porównań ryzankizumabu do ustekinumabu i placebo osiągnięto wartość $p < 0,001$, z wyjątkiem PASI 75 w 52. tygodniu w badaniu ULTIMMA-2, gdzie $p = 0,001$

^a Łączne pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do placebo

^b Bez wpływu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia

^c Wynik w skali oceny objawów łuszczycy (ang. *Psoriasis Symptom Scale*, PSS) równy 0 oznacza brak objawów bólu, świądu, zaczerwienienia i pieczenia w ciągu poprzedzających 24 godzin.

Rycina 1: Średnie procentowe zmiany w początkowej odpowiedzi PASI w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 - przebieg w czasie



RZB = ryzankizumab
 UST = ustekinumab
 PBO = placebo
 p < 0,001 w każdym punkcie czasowym

W analizie uwzględniającej wiek, płeć, rasę, masę ciała ≤ 130 kg, początkową punktację PASI, współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów, wcześniejsze niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe, wcześniejsze leczenie biologiczne oraz wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na ryzankizumab między tymi podgrupami.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem obserwowano w 16. tygodniu i 52. tygodniu poprawę stanu skóry w zakresie zmian łuszczycowych na owłosionej skórze głowy, paznokciach oraz na dłoniach i podeszwach stóp.

Tabela 3: Średnie zmiany w początkowej odpowiedzi NAPSI, PPASI i PSSI

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Ryzankizumab	Placebo	Ryzankizumab	Placebo	Ryzankizumab	Placebo
NAPSI: zmiana w 16. tygodniu (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: zmiana w 16. tygodniu (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: zmiana w 16. tygodniu (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: zmiana w 52. tygodniu (SE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: zmiana w 52. tygodniu (SE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: zmiana w 52. tygodniu (SE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-

NAPSI = skala oceny nasilenia łuszczyca paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*), PPASI = skala oceny nasilenia łuszczyca skóry dłoni i podeszw (ang. *Palmoplantar Psoriasis Severity Index*), PSSI = skala oceny nasilenia owłosionej skóry głowy (ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*) i SE = błąd standardowy (ang. *Standard Error*)
 ** P < 0,01 w porównaniu do ryzankizumabu
 *** P < 0,001 w porównaniu do ryzankizumabu

Poziom lęku i depresji mierzony w Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) zmniejszył się w 16. tygodniu w grupie leczonej ryzankizumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Utrzymywanie się odpowiedzi

Zbiorcza analiza pacjentów otrzymujących ryzankizumab w badaniach ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu, wykazała, że u 79,8% (206/258) pacjentów kontynuujących stosowanie ryzankizumabu odpowiedź na leczenie utrzymywała się w 52. tygodniu. W przypadku pacjentów z odpowiedzią PASI 90 w 16. tygodniu, u 88,4% (398/450) ta odpowiedź utrzymywała się w 52. tygodniu.

W badaniu LIMMITLESS odsetek odpowiedzi wśród pacjentów, którzy ukończyli badania ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 i kontynuowali leczenie ryzankizumabem, utrzymywał się do 160. tygodnia, przy czym 88% (460/525) osiągnęło PASI 90 i 88% (462/525) osiągnęło ocenę skóra czysta lub prawie czysta w skali sPGA.

U pacjentów, którzy zmienili leczenie z ustekinumabu na ryzankizumab w 52. tygodniu, wskaźniki PASI 90 i sPGA skóra czysta lub prawie czysta wzrosły od 52. do 76. tygodnia, a następnie utrzymywały się do 160. tygodnia.

Profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu z ponad 5 letnią ekspozycją był zgodny z profilem obserwowanym w okresie do 16 tygodni.

IMMHANCE

Do badania IMMANCE włączono 507 pacjentów (407 losowo przydzielono ryzankizumab w dawce 150 mg, a 100 placebo). Pacjenci otrzymywali leczenie w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Pacjenci, którzy pierwotnie otrzymywali ryzankizumab i uzyskali ocenę skóra czysta lub prawie czysta w skali sPGA w 28. tygodniu byli powtórnie randomizowani i przydzieleni do grupy kontynuującej stosowanie ryzankizumabu co 12 tygodni do tygodnia 88. włącznie (z okresem kontrolnej obserwacji trwającym 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki ryzankizumabu) lub do grupy, w której odstawiono leczenie.

W 16. tygodniu, ryzankizumab wykazał wyższą skuteczność niż placebo w osiągnięciu łącznych pierwszorzędowych punktów końcowych: oceny sPGA skóra czysta lub prawie czysta (ryzankizumab 83,5% vs placebo 7,0%) oraz odpowiedzi PASI 90 (ryzankizumab 73,2% vs placebo 2,0%).

Spośród 31 uczestników badania IMMANCE z utajoną gruźlicą, u których nie zastosowano profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego w okresie uczestniczenia w badaniu, u żadnego nie rozwinęła się czynna postać gruźlicy w trwającym średnio 55 tygodni okresie obserwacji, gdy otrzymywali ryzankizumab.

Spośród uczestników badania IMMANCE z oceną sPGA skóra czysta lub prawie czysta w 28. tygodniu, u 81,1% (90/111) pacjentów powtórnie randomizowanych i kontynuujących leczenie ryzankizumabem, taka odpowiedź utrzymywała się w 104. tygodniu w porównaniu z 7,1% (16/225) powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, której odstawiono leczenie ryzankizumabem. Z tych uczestników badania, 63,1% (70/111) pacjentów powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy kontynuującej stosowanie ryzankizumabu uzyskało ocenę skóra czysta w skali sPGA w 104. tygodniu w porównaniu z 2,2% (5/225) osób, powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, w której odstawiono leczenie ryzankizumabem.

Spośród uczestników badania, którzy uzyskali ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta w 28. tygodniu i u których po odstawieniu leczenia ryzankizumabem doszło do nawrotu zmian skórnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w skali sPGA, 83,7% (128/153) odzyskało ocenę sPGA skóra czysta lub prawie czysta po 16 tygodniach ponownego leczenia. Utrata oceny sPGA skóra czysta lub prawie czysta była obserwowana już 12 tygodni po pominięciu dawki leku. Spośród uczestników badania powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, w której odstawiono leczenie, u 80,9% (182/225) doszło do nawrotu, a mediana czasu do nawrotu wynosiła 295 dni. Nie zidentyfikowano charakterystycznych parametrów pozwalających na określenie przewidywanego czasu do utraty odpowiedzi na leczenie lub prawdopodobieństwa odzyskania takiej odpowiedzi indywidualnie dla danego pacjenta.

IMMVENT

Do badania IMMVENT włączono 605 pacjentów (301 losowo przydzielono leczenie ryzankizumabem i 304 adalimumabem). Pacjenci, którym losowo przydzielono leczenie ryzankizumabem otrzymywali dawkę 150 mg w tygodniu 0. i tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Pacjenci, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem otrzymywali dawkę 80 mg w tygodniu 0., dawkę 40 mg w tygodniu 1. oraz dawkę 40 mg co drugi tydzień do 15. tygodnia włącznie. Począwszy od 16. tygodnia, pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab kontynuowali stosowanie tego leku lub doszło do zmiany leczenia na podstawie odpowiedzi na dotychczasowe leczenie

- < PASI 50 zmiana na ryzankizumab
- PASI 50 do < PASI 90 powtórna randomizacja do grupy kontynuującej stosowanie adalimumabu lub zmiana leczenia na ryzankizumab
- PASI 90 kontynuowanie stosowania adalimumabu.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki skuteczności i jakość życia w 16. tygodniu u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą w badaniu IMMVENT

	Ryzankizumab (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA skóra czysta lub prawie czysta^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 lub 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)
Dla wszystkich porównań osiągnięto $p < 0,001$		
^a Łączne pierwszorzędowe punkty końcowe		
^b Bez wpływu na jakość życia związaną ze stanem zdrowia		

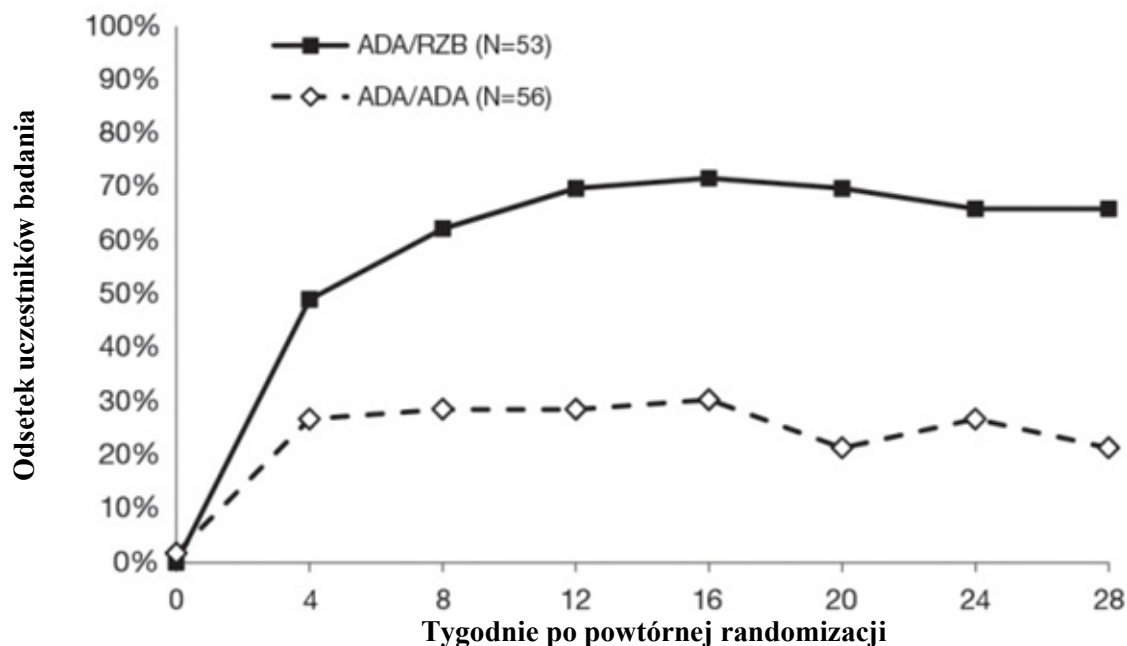
U pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 50 do < PASI 90 stosując adalimumab i zostali powtórnie randomizowani, różnice w odsetkach odpowiedzi PASI 90 między pacjentami, którzy zmienili leczenie na ryzankizumab, a kontynuującymi leczenie adalimumabem stwierdzono 4 tygodnie po powtórnej randomizacji (odpowiednio 49,1% vs 26,8%).

Wyniki osiągnięte 28 tygodni po powtórnej randomizacji przedstawiono w Tabeli 5 i na Rycinie 2.

Tabela 5: Wyniki skuteczności leczenia osiągnięte 28 tygodni po powtórnej randomizacji w badaniu IMMVENT

	Zmiana leczenia na ryzankizumab (N=53) n (%)	Kontynuacja leczenia adalimumabem (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Dla wszystkich porównań osiągnięto $p < 0,001$		

Rycina 2: Odpowiedź PASI 90 po powtórnej randomizacji w badaniu IMMVENT- przebieg w czasie



ADA/ADA: Pacjenci, którym losowo przydzielono adalimumab i kontynuowali leczenie adalimumabem

ADA/RZB: Pacjenci, którym losowo przydzielono adalimumab i zmieniono leczenie na ryzankizumab

$P < 0,05$ w tygodniu 4 i $p < 0,001$ w każdym punkcie czasowym począwszy od tygodnia 8

U 270 uczestników badania, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na ryzankizumab bez okresu wypłukiwania, profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu był podobny jak u uczestników, którzy rozpoczęli stosowanie ryzankizumabu po okresie wypłukiwania każdego przyjmowanego wcześniej leku o działaniu ogólnym.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Wykazano, że u dorosłych osób z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), ryzankizumab powoduje poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych, funkcjonowania fizycznego i jakości życia związanej ze zdrowiem oraz zwiększa odsetek uczestników, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ryzankizumabu oceniano u 1 407 osób z czynnym ŁZS uczestniczących w 2 randomizowanych badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (964 w badaniu KEEPSAKE1 i 443 w badaniu KEEPSAKE2).

Osoby uczestniczące w tych badaniach miały ŁZS rozpoznane od co najmniej 6 miesięcy na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), wyjściowo mediana czasu trwania ŁZS wynosiła 4,9 lat, stwierdzono obecność ≥ 5 bolesnych i ≥ 5 obrzękniętych stawów oraz wyjściowo czynną łuszczycę plackowatą lub łuszczycę paznokci. U 55,9% osób czynna łuszczycza plackowata zajmowała $\geq 3\%$ powierzchni ciała, a odpowiednio 63,4% i 27,9% osób miało zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców. W badaniu KEEPSAKE1, w którym uczestników dodatkowo oceniano pod kątem łuszczycy paznokci, łuszczycę paznokci miało 67,3%.

W obu badaniach, uczestnikom losowo przydzielano ryzankizumab w dawce 150 mg lub placebo w tygodniach 0, 4. i 16. Począwszy od 28. tygodnia wszyscy uczestnicy otrzymywali ryzankizumab co 12 tygodni.

W badaniu KEEPSAKE1 wszyscy uczestnicy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych DMARDs lub takiego leczenia nie tolerowali i nie otrzymali wcześniej leczenia biologicznego. W badaniu KEEPSAKE2 53,5% uczestników wcześniej wykazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych DMARDs lub takiego leczenia nie tolerowali, a u 46,5% uczestników wcześniejsza odpowiedź na leczenie biologiczne była niewystarczająca lub takiego leczenia nie tolerowali.

W obu badaniach 59,6% uczestników otrzymywało jednocześnie metotreksat (MTX), 11,6% otrzymywało jednocześnie leki z grupy niebiologicznych DMARDs inne niż MTX, a 28,9% otrzymywało ryzankizumab w monoterapii.

Odpowiedź kliniczna

W 24. tygodniu leczenie ryzankizumabem w porównaniu z placebo skutkowało istotną poprawą w miarach aktywności choroby. W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy w 24. tygodniu osiągnęli odpowiedź ACR20 (poprawa o $\geq 20\%$ wg *American College of Rheumatology*). Istotne wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniach KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2

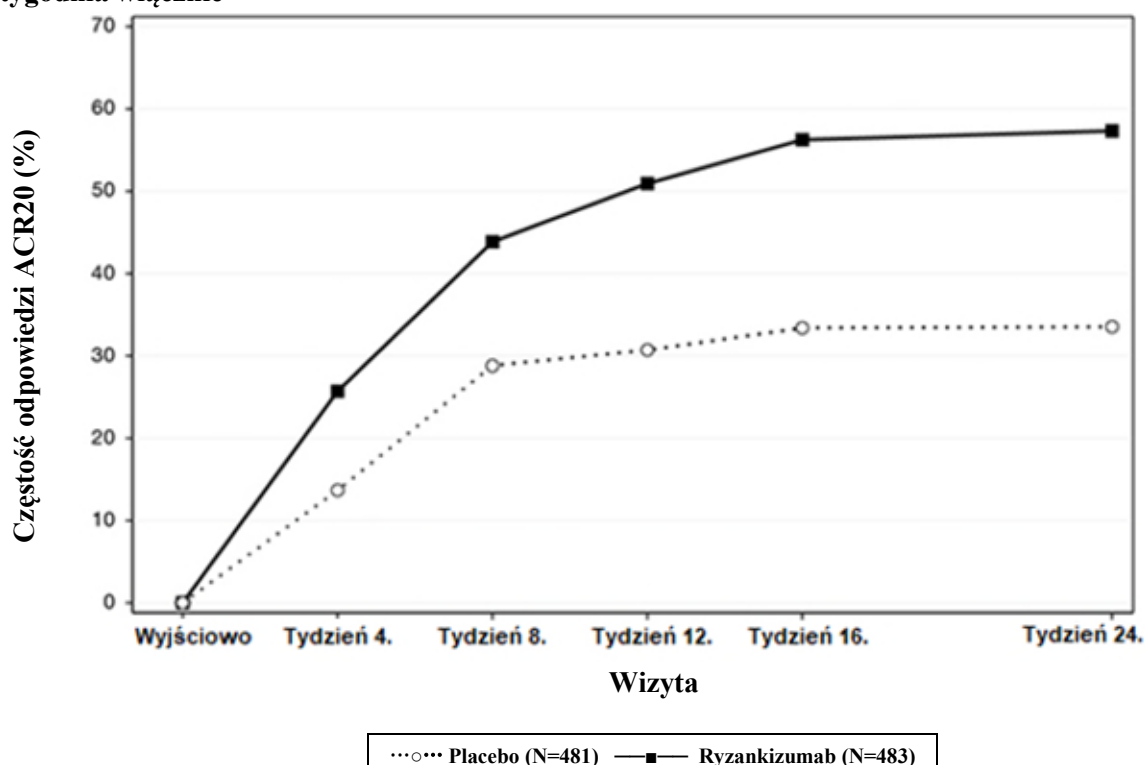
Punkt końcowy	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo N=481 n (%)	Ryzankizumab N=483 n (%)	Placebo N=219 n (%)	Ryzankizumab N=224 n (%)
Odpowiedź ACR20				
Tydzień 16.	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
Tydzień 24.	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
Tydzień 52.*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
Odpowiedź ACR50				
Tydzień 24.	54 (11,3)	162 (33,4) ^b	20 (9,3)	59 (26,3) ^b
Tydzień 52.*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Odpowiedź ACR70				
Tydzień 24.	23 (4,7)	74 (15,3) ^b	13 (5,9)	27 (12,0) ^c
Tydzień 52.*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (LEI=0)				
Tydzień 24.*	156/448 (34,8) ^d	215/444 (48,4) ^{a, d}	-	-
Tydzień 52.*	-	244/393 (62,1) ^d	-	-
Ustąpienie zapalenia palców (LDI=0)				
Tydzień 24.*	104/204 (51,0) ^e	128/188 (68,1) ^{a, e}	-	-
Tydzień 52.*	-	143/171 (83,6) ^e	-	-
Osiągnięcie minimalnej aktywności choroby (ang. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA)				
Tydzień 24.	49 (10,2)	121 (25,0) ^a	25 (11,4)	57 (25,6) ^a
Tydzień 52.*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)
*dane dla dostępnych uczestników badania przedstawiono w formacie n/N obserwowanych (%)				
a) kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo				
b) nominalna wartość $p \leq 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo				
c) nominalna wartość $p \leq 0,05$, porównanie ryzankizumab vs placebo				
d) Podsumowanie z połączonych danych z badań KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2 dla uczestników z wyjściowym wskaźnikiem LEI >0.				

^{e)} Podsumowanie z połączonych danych z badań KEEPSAKE1 i KEEPSAKE2 dla uczestników z wyjściowym wskaźnikiem LDI >0.

Odpowiedź na leczenie – przebieg w czasie

W badaniu KEEPSAKE1 większy odsetek odpowiedzi ACR20 obserwowano w grupie otrzymującej ryzankizumab w porównaniu z placebo już w 4. tygodniu (25,7%) i ta różnica między grupami utrzymywała się do 24. tygodnia (Rycina 3).

Rycina 3. Procent uczestników osiągających odpowiedź ACR20 w badaniu KEEPSAKE1 do 24. tygodnia włącznie



Większy odsetek odpowiedzi ACR20 dla ryzankizumabu *versus* placebo obserwowano już w 4. tygodniu u 19,6% uczestników badania KEEPSAKE2.

W grupach otrzymujących ryzankizumab obserwowane odpowiedzi na leczenie były podobne niezależnie od jednocześnie stosowanych leków z grupy niebiologicznych DMARDs, liczby wcześniej stosowanych leków z grupy niebiologicznych DMARDs, wieku, płci, rasy i BMI. W badaniu KEEPSAKE2 odpowiedzi na leczenie obserwowano niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia biologicznego.

Profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu przy narażeniu przez okres do 52 tygodni był zgodny z profilem obserwowanym w okresie do 24 tygodni.

W obu badaniach odsetek uczestników spełniających zmodyfikowane kryteria PsARC (ang. *PsA Response Criteria*) w 24. tygodniu był większy u uczestników otrzymujących ryzankizumab w porównaniu z placebo. Ponadto, uczestnicy otrzymujący ryzankizumab osiągnęli większą poprawę ocenianą wskaźnikiem aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*) (dla 28 stawów) z uwzględnieniem stężenia białka C-reaktywnego (DAS28-CRP) w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Poprawa mierzona PsARC i DAS28-CRP utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

Leczenie ryzankizumabem skutkowało poprawą w zakresie poszczególnych składowych kryteriów ACR, w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI), w ocenie dolegliwości bólowych oraz stężeniu wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP) w porównaniu z placebo.

U uczestników z ŁZS leczenie ryzankizumabem skutkowało statystycznie istotną poprawą skórnych objawów łuszczycy.

Leczenie ryzankizumabem skutkowało statystycznie istotną poprawą zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI) oraz 5 punktowej ogólnej oceny łuszczycy paznokci przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) u uczestników z łuszczycą paznokci w czasie rozpoczynania udziału w badaniu KEEPSAKE1 (67,3%). Ta poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie (patrz Tabela 7).

Tabela 7. Wyniki skuteczności w łuszczycy paznokci w badaniu KEEPSAKE1

	Placebo N=338	Ryzankizumab N=309
mNAPSI – zmiana względem wartości wyjściowej^a		
Tydzień 24.	-5,57	-9,76 ^b
Tydzień 52.	-	-13,64
PGA-F - zmiana względem wartości wyjściowej^a		
Tydzień 24.	-0,4	-0,8 ^b
Tydzień 52.	-	-1,2
PGA-F czysta/minimalna i poprawa ≥ 2. stopnia^c		
Tydzień 24. n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) ^d
Tydzień 52. n (%)	-	105 (58,0)
^{a)} Podsumowanie dla uczestników z wyjściową łuszczycą paznokci (placebo N=338; ryzankizumab N=309; w 52. tygodniu, dla mNAPSI, obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=290, dla PGA-F, obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=291). ^{b)} Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo. ^{c)} Podsumowanie dla uczestników z łuszczycą paznokci i wyjściową ogólną oceną w skali PGA-F „łagodna”, „umiarkowana” lub „ciężka” (placebo N=190; ryzankizumab N=188, w 52. tygodniu obserwowani uczestnicy otrzymujący ryzankizumab N=181). ^{d)} Nominalna wartość $p \leq 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo.		

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu KEEPSAKE1 zahamowanie postępu uszkodzeń strukturalnych oceniano metodą radiologiczną i wyrażano jako zmianę w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS). Ocenę w skali mTSS zmodyfikowano uwzględniając w niej dystalne stawy międzypaliczkowe (DIP) rąk. W 24. tygodniu średni postęp uszkodzenia strukturalnego w grupie otrzymującej ryzankizumab (średnia ocena mTSS 0,23) nie był statystycznie istotny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia ocena mTSS 0,32). W 24. tygodniu odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (definiowany jako zmiana mTSS ≤ 0 względem wartości wyjściowej) był większy w grupie otrzymującej ryzankizumab (92,4%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (87,7%). Odpowiedź ta utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

Funkcjonowanie fizyczne i jakość życia związana ze zdrowiem

W obu badaniach w 24. tygodniu u uczestników leczonych ryzankizumabem wykazano statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny wskaźnika HAQ-DI (KEEPSAKE1, -0,31) w porównaniu z placebo (-0,11) ($p \leq 0,001$), (KEEPSAKE2, -0,22) w porównaniu z placebo (-0,05) ($p \leq 0,001$). W 24. tygodniu u istotnie większego odsetka uczestników osiągnięto klinicznie znaczące zmniejszenie wskaźnika HAQ-DI o co najmniej 0,35 od wartości wyjściowej w grupie otrzymującej ryzankizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego utrzymano do 52. tygodnia włącznie.

W obu badaniach w 24. tygodniu u uczestników leczonych ryzankizumabem wystąpiła istotna poprawa łącznego wyniku oceny składowych dotyczących zdrowia fizycznego w kwestionariuszu SF-36 V2 oraz wyniku dotyczącego zmęczenia w skali FACIT-Fatigue w porównaniu z placebo. Poprawę utrzymano do 52. tygodnia włącznie.

Wyjściowo zgłoszono występowanie postaci osiowej łuszcycowego zapalenia stawów u 19,6% uczestników w badaniu KEEPSAKE1 (u 7,9% rozpoznanie na podstawie badania rentgenowskiego lub rezonansem magnetycznym) i u 19,6% uczestników w badaniu KEEPSAKE2 (u 5% rozpoznanie na podstawie badania rentgenowskiego lub rezonansem magnetycznym). W 24. tygodniu uczestnicy z klinicznym rozpoznaniem postaci osiowej łuszcycowego zapalenia stawów, których leczono ryzankizumabem wykazali poprawę wskaźnika aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie. Dowody na skuteczność ryzankizumabu u uczestników z artropatią łuszcycową przypominającą zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa potwierdzoną badaniem rentgenowskim lub rezonansem magnetycznym są niewystarczające z powodu niewielkiej liczby przebadanych osób.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ryzankizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszcycowego zapalenia stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ryzankizumabu była podobna u uczestników badań klinicznych z łuszczycą plackowatą i z łuszcycowym zapaleniem stawów.

Wchłanianie

Ryzankizumab wykazał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresach wielkości dawki 18 mg do 300 mg i 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. po podaniu podskórnym oraz 200 mg do 1200 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym.

Po wstrzyknięciu podskórnym, ryzankizumab osiągał maksymalne stężenie w osoczu między 3. - 14. dniem, a oszacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 89%. Po podaniu dawki 150 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni, oszacowane maksymalne i minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 12 µg/ml i 2 µg/ml.

Wykazano biorównoważność pomiędzy pojedynczym wstrzyknięciem ryzankizumabu w dawce 150 mg a dwoma wstrzyknięciami ryzankizumabu w dawce 75 mg w ampułko-strzykawce. Biorównoważność wykazano również pomiędzy ryzankizumabem w dawce 150 mg w ampułko-strzykawce a wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.

Dystrybucja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średnia (\pm odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) ryzankizumabu wynosiła 11,4 (\pm 2,7) l, co wskazuje, że dystrybucja ryzankizumabu jest przede wszystkim ograniczona do przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej.

Metabolizm

Stosowane w leczeniu przeciwciała monoklonalne IgG są zwykle rozkładane do mniejszych peptydów i aminokwasów za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w taki sam sposób jak endogenne immunoglobuliny typu G (IgG). Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą, średni (\pm odchylenie standardowe) klirens ogólnoustrojowy (CL) ryzankizumabu wynosił 0,3 (\pm 0,1) l/dobę. W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą, średni okres półtrwania ryzankizumabu w końcowej fazie eliminacji wynosił od 28 do 29 dni.

Ryzankizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 i dlatego nie oczekuje się, aby był usuwany przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej lub wydalany z moczem jako nienaruszona cząsteczka.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu podskórnym u zdrowych osób lub pacjentów z łuszczycą ryzankizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z w przybliżeniu proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej (C_{max} oraz AUC) w ocenianych zakresach wielkości dawki 18 mg do 300 mg lub 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. podanej podskórnie.

Interakcje

U pacjentów z łuszczycą plackowatą przeprowadzono badanie interakcji, aby ocenić wpływ wielokrotnego podawania ryzankizumabu na farmakokinetykę substratów markerów aktywności cytochromu P450 (CYP). Ekspozycja na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), metoprolol (substrat CYP2D6) i midazolam (substrat CYP3A) po leczeniu ryzankizumabem była porównywalna do ekspozycji przed leczeniem ryzankizumabem, co wskazuje na brak klinicznie istotnych interakcji z udziałem tych enzymów.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że na ekspozycję na ryzankizumab nie wpływało równoczesne leczenie stosowane przez niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą lub łuszczycowym zapaleniem stawów podczas badań klinicznych.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki ryzankizumabu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 2 234 pacjentów z łuszczycą plackowatą otrzymujących ryzankizumab, 243 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 24 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 1 542 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących ryzankizumab, 246 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 34 pacjentów miało 75 lat i więcej. Ogólnie, nie stwierdzono różnic w ekspozycji na ryzankizumab między młodszymi i starszymi pacjentami, którzy otrzymali ryzankizumab.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę ryzankizumabu. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można stwierdzić, że stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny oraz markery czynności wątroby (AlAT/AspAT/bilirubina) nie miały znaczącego wpływu na klirens ryzankizumabu u osób z łuszczycą plackowatą lub z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Jako przeciwciało monoklonalne IgG1 ryzankizumab jest głównie wydalany w wyniku wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych i nie oczekuje się, aby był metabolizowany z udziałem enzymów wątrobowych cytochromu P450 lub wydalany przez nerki.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji ryzankizumabu zwiększają się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co może prowadzić do zmniejszonej skuteczności u pacjentów z dużą masą ciała (> 130 kg). Jednakże powyższa obserwacja dotyczy ograniczonej liczby pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała pacjenta.

Płeć lub rasa

Płeć lub rasa nie wpływały istotnie na klirens ryzankizumabu u dorosłych osób z łuszczycą plackowatą lub łuszczycowym zapaleniem stawów. W klinicznym badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na ryzankizumab u chińskich i japońskich uczestników badania w porównaniu z uczestnikami rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym badania bezpieczeństwa farmakologicznego oraz wzmocnione badanie toksyczności rozwojowej przed i po urodzeniu u małp *cynomolgus* nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Małpom podawano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień [co dawało ekspozycję około 70 razy większą niż ekspozycja kliniczna po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD)].

Nie badano potencjalnego działania mutagennego lub rakotwórczego ryzankizumabu. W trwającym 26 tygodni badaniu toksyczności przewlekłej na małpach *cynomolgus*, w którym stosowano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień (ekspozycja była około 70 razy większa niż ekspozycja kliniczna po podaniu MRHD) nie zaobserwowano zmian przednowotworowych lub nowotworowych oraz nie stwierdzono niepożądanych działań immunotoksycznych lub oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i w ampułko-strzykawce

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Disodu bursztynian sześciowodny
Kwas bursztynowy
Sorbitol
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub ampułko-strzykawkę(-i) w opakowaniu zewnętrznym (pudełku tekturowym) w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Skyrizi 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce można przechowywać poza lodówką (w temperaturze do maksymalnie 25°C) przez okres do 24 godzin w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Ampułko-strzykawka ze szkła we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym z automatyczną osłonką igły.

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka ze szkła z zamocowaną na stałe igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Produkt leczniczy Skyrizi 150 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub 1 ampułko-strzykawkę.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka ze szkła z zamocowaną na stałe igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Produkt leczniczy Skyrizi 75 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 2 ampułko-strzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 30 do 90 minut). Nie wyjmować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wykonaniem wstrzyknięcia, można wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 15 do 30 minut). Nie wyjmować ampułko-strzykawki z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wykonaniem wstrzyknięcia, można wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 15 do 30 minut). Nie wyjmować ampułko-strzykawek z pudełka tekturowego.

Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Aby podać pełną dawkę 150 mg, należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampułko-strzykawek.

Ogólne specjalne środki ostrożności

Przed podaniem należy dokładnie obejrzyć każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub każdą ampułko-strzykawkę. Roztwór może zawierać kilka przezroczystych lub białych cząstek pochodzących z produktu. Produktu leczniczego Skyrizi nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny lub ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Nie wstrząsać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ani ampułko-strzykawki.

Szczegółowe instrukcje użycia leku znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub każda ampułko-strzykawka przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1361/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skyrizi 600 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 600 mg ryzankizumabu w 10,0 ml roztworu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 600 mg podawana we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie 360 mg podawana w postaci wstrzyknięcia podskórnego w tygodniu 12. i później co 8 tygodni. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tygodnia 24.

Informacje dotyczące późniejszego schematu podawania podskórnego, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie i Skyrizi 90 mg w ampulko-strzykawce.

Pominięcie podania dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).
Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego Skyrizi. Ogólnie, nie oczekuje się, aby te zaburzenia miały istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skyrizi w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Pacjenci z nadwagą

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podawania we wlewie dożylnym.

Produkt leczniczy Skyrizi 600 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Powinien być podawany co najmniej jedną godzinę. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi

na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Równoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzankizumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ryzankizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryzankizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia ryzankizumabem dla kobiety.

Płodność

Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ryzankizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (od 13,0% w łuszczycy do 15,6% w chorobie Leśniowskiego-Crohna).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych ryzankizumabu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych (Tabela 1) i przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Grzybica dermatofitowa ^b
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia ^d Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^e
^a W tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy. ^b W tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry. ^c W tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy. ^d W tym: uczucie zmęczenia, astenia. ^e W tym: zasinienie, rumień, krwihak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, nadwrażliwość, guzek, wysypka, pokrzywka, pęcherze, zwiększenie ciepłoty w miejscu wstrzyknięcia.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Łuszczycyca

Zakażenia

W całym programie dotyczącym łuszczycy, obejmującym długoterminową ekspozycję na ryzankizumab, częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych ryzankizumabem był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń w połączonych danych z trwających 12 tygodni badań oceniających leczenie indukujące wyniosła 83,3 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem podawanym w dawce 600 mg dożylnie w porównaniu z 117,7 zdarzeń/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 3,4 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 600 mg dożylnie w porównaniu z 16,7 zdarzeń/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania zakażeń w trwającym 52 tygodnie badaniu leczenia podtrzymującego wyniosła 57,7 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym ryzankizumabem w porównaniu z 76,0 zdarzeniami/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo po leczeniu indukującym ryzankizumabem. Częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 6,0 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym ryzankizumabem w porównaniu z 5,0 zdarzeniami/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo po leczeniu indukującym ryzankizumabem (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych ryzankizumabem w zalecanych dawkach podawanych dożylnie i podskórnie odpowiednio w ramach leczenia indukującego i podtrzymującego przez okres maksymalnie 64 tygodni w badaniach klinicznych dotyczących ChLC występujące w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 3,4% (2/58) i 0% (0/58) ocenionych pacjentów.

Obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej czy bezpieczeństwie stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC18

Mechanizm działania

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną

i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu osób z łuszczycą, ekspresja genów związanych z osią IL-23/IL-17 zmniejszyła się w skórze po podaniu pojedynczych dawek ryzankizumabu. Obserwowano również zmniejszenie grubości naskórka, nacieku zapalnego i ekspresji markerów łuszczycy w zmianach łuszczycowych.

W badaniu fazy II z udziałem osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna ekspresja genów związanych z osią IL-23/Th17 zmniejszyła się w tkankach jelita po podaniu wielokrotnych dawek ryzankizumabu. Zaobserwowano również obniżenie stężenia kalprotektyny w kale (ang. *faecal calprotectin*, FCP), stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C reactive protein*, CRP) w surowicy oraz stężenia IL-22 po podaniu dawek wielokrotnych w badaniach fazy III dotyczących leczenia indukującego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Obniżenie stężeń FCP, CRP i IL-22 w surowicy zostało utrzymane do tygodnia 52. badania leczenia podtrzymującego.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu oceniono u 1419 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w trzech wielośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz placebo w grupie kontrolnej. Uczestnicy włączeni do badania byli w wieku 16 lat i starszym, mieli wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) w zakresie 220–450, średnią liczbę stolców (ang. *stool frequency*, SF) w ciągu doby ≥ 4 i (lub) średni wynik oceny bólu w jamie brzusznej (ang. *abdominal pain score*, APS) w ciągu doby na poziomie ≥ 2 oraz wynik prostej ocen endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) wynoszący ≥ 6 lub ≥ 4 w przypadku choroby ograniczonej do jelita krętego, z wykluczeniem komponenty zwężenia i z potwierdzeniem przez osobę oceniającą na szczeblu centralnym.

Przeprowadzono dwa trwające 12 tygodni badania dotyczące dożylnego leczenia indukującego (ADVANCE i MOTIVATE), które obejmowały fazę przedłużenia badania o 12 tygodni dla uczestników, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej SF/APS (obniżenie o $\geq 30\%$ SF i (lub) obniżenie o $\geq 30\%$ APS lub spełnienie obu tych kryteriów i brak pogorszenia w stosunku do punktu początkowego badania). Po badaniach ADVANCE i MOTIVATE przeprowadzono trwające 52 tygodnie randomizowane badanie dotyczące odstawienia leku w przypadku podskórnego leczenia podtrzymującego (FORTIFY), w którym włączono uczestników z odpowiedzią kliniczną SF/APS na dożylnie leczenie indukujące, co odpowiadało, co najmniej 64 tygodniom leczenia.

ADVANCE i MOTIVATE

W badaniach ADVANCE i MOTIVATE uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej ryzankizumab w dawce 600 mg (zalecana dawka), ryzankizumab w dawce 1 200 mg lub placebo w tygodniu 0., 4. i 8.

W badaniu ADVANCE u 58% (491/850) uczestników stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję leczenia jednym lub kilkoma terapiami biologicznymi (wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego), a u 42% (359/850) doszło do niepowodzenia lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego, ale nie biologicznego (bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego). Wśród uczestników badania ADVANCE, u których nie doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego, (87%) 314/359 pacjentów nie było leczonych w przeszłości lekami biologicznymi, a 13% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, ale nie wykazano w ich przypadku niepowodzenia terapii ani braku tolerancji. U wszystkich pacjentów w badaniu MOTIVATE doszło w przeszłości do niepowodzenia leczenia biologicznego.

W obu badaniach większy odsetek uczestników leczonych ryzankizumabem osiągnął równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w postaci remisji klinicznej w tygodniu 12. oraz odpowiedzi endoskopowej w tygodniu 12. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS i remisja kliniczna były znaczące już w tygodniu 4. u uczestników leczonych ryzankizumabem i utrzymywały się do 12. tygodnia włącznie (Tabela 2).

Tabela 2. Wyniki skuteczności w badaniach ADVANCE i MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo dożylnie (N=175) %	Ryzankizumab 600 mg dożylnie (N=336) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia ^d (95% CI)	Placebo dożylnie (N=187) %	Ryzankizumab 600 mg dożylnie (N=191) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia ^d (95% CI)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe						
Remisja kliniczna w tygodniu 12.^e	22%	43%	22% [14%, 30%] ^a	19%	35%	15% [6%, 24%] ^b
Odpowiedź endoskopowa w tygodniu 12.^f	12%	40%	28% [21%, 35%] ^a	11%	29%	18% [10%, 25%] ^a
Dodatkowe punkty końcowe						
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS w tygodniu 4.^g	31%	46%	15% [6%, 23%] ^b	32%	45%	14% [4%, 23%] ^c
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS w tygodniu 12.^g	42%	63%	21% [12%, 30%] ^a	39%	62%	23% [13%, 33%] ^a
CDAI <150 w tygodniu 4.	10%	18%	8% [1%, 14%] ^c	11%	21%	10% [2%, 17%] ^c
CDAI <150 w tygodniu 12.	25%	45%	21% [12%, 29%] ^a	20%	42%	22% [13%, 31%] ^a
Wygojenie błony śluzowej w tygodniu 12.^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%, 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%, 15%] ^b
Remisja endoskopowa w tygodniu 12.ⁱ	9%	24%	15% [9%, 21%] ^a	4%	19%	15% [9%, 21%] ^a
^a Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo (p < 0,001). ^b Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo (p ≤ 0,01). ^c nominalna wartość p ≤ 0,05, porównanie ryzankizumab vs placebo. ^d Skorygowana różnica między metodami leczenia. ^e Remisja kliniczna na podstawie SF/APS: średnia dobowy SF ≤ 2,8 i nie gorsza niż w punkcie początkowym oraz średni dobowy wskaźnik AP ≤ 1 i nie gorszy niż w punkcie początkowym. ^f Odpowiedź endoskopowa: obniżenie wyniku oceny SES-CD o ponad 50% względem punktu początkowego lub obniżenie o co najmniej 2 punkty u uczestników z wynikiem oceny wynoszącym 4 w punkcie początkowym i chorobą ograniczoną do jelita krętego.						

^g Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS: obniżenie o $\geq 60\%$ średniej dobowej SF i (lub) obniżenie o $\geq 35\%$ średniego dobowego wskaźnika AP bądź spełnienie obu tych kryteriów i wartości nie gorsze niż w punkcie początkowym i (lub) remisja kliniczna.

^h Wygojenie błony śluzowej: wynik oceny cząstkowej w skali SES-CD dotyczącej owrzodzenia powierzchni wynoszący 0 u uczestników z wynikiem oceny cząstkowej ≥ 1 w punkcie początkowym.

ⁱ Remisja endoskopowa: wynik oceny w skali SES-CD ≤ 4 i obniżenie o co najmniej 2 punkty względem punktu początkowego, a także brak wyniku oceny cząstkowej przekraczającego 1 dla którejkolwiek z poszczególnych zmiennych.

W tygodniu 12. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem uzyskano obniżenie wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów względem punktu początkowego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 60%, placebo = 37%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 60%, placebo = 30%, $p < 0,001$).

W tygodniu 12. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem uzyskano zwiększoną odpowiedź kliniczną SF/APS oraz odpowiedź endoskopową w tygodniu 12. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 31%, placebo = 8%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 21%, placebo = 7%, $p < 0,001$).

Wyniki dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dla podgrup (bez uwzględnienia wielokrotności) uczestników z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i bez niego, przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki skuteczności w tygodniu 12. w podgrupach uczestników z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i uczestników bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego w badaniu ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo dożylnie	Ryzankizumab 600 mg	Różnica pomiędzy metodami leczenia (95% CI)
Remisja kliniczna na podstawie wyniku oceny SF/AP			
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%, 29%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%, 39%]
Odpowiedź endoskopowa			
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%, 31%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%, 49%]

W badaniu ADVANCE wyższy odsetek uczestników leczonych ryzankizumabem z lub bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego osiągnął wskaźnik CDAI < 150 w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego: ryzankizumab = 42%, placebo = 26%; bez niepowodzenia leczenia biologicznego : ryzankizumab = 49%, placebo = 23%).

Hospitalizacje związane z ChLC

Częstość przypadków hospitalizacji związanej z ChLC do tygodnia 12. była niższa u pacjentów leczonych ryzankizumabem w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 3%, placebo = 12%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 3%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

W badaniu leczenia podtrzymującego FORTIFY oceniono 462 uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną SF/APS na trwające 12 tygodni leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie (iv.) w badaniach ADVANCE i MOTIVATE. Uczestników losowo przydzielono do grupy kontynuującej leczenie podtrzymujące ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie (sc.) (zalecana dawka) lub ryzankizumabem w dawce 180 mg sc. co 8 tygodni bądź przerywającej leczenie indukujące ryzankizumabem i otrzymującej placebo sc. co 8 tygodni przez maksymalnie 52 tygodnie.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna w tygodniu 52. i odpowiedź endoskopowa w tygodniu 52. Oceniono również równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe u uczestników z lub bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 52. badania FORTIFY (64 tygodnie od rozpoczęcia leczenia indukującego)

	FORTIFY		
	Leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie/placebo podskórnief (N=164) %	Leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie/ryzankizumab 360 mg podskórnie (N=141) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia (95% CI)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe			
Remisja kliniczna	40%	52%	15% [5%, 25%] ^{a,g}
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%, 27%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%, 27%]
Odpowiedź endoskopowa	22%	47%	28% [19%, 37%] ^{b,g}
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%, 35%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%, 48%]
Dodatkowe punkty końcowe			
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS	49%	59%	13% [2%, 23%] ^{e,g}
Utrzymanie remisji klinicznej^h	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%, 35%] ^{d,g}
Remisja endoskopowa	13%	39%	28% [20%, 37%] ^{c,g}
Wygojenie błony śluzowej	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%, 30%] ^{c,g}
<p>^a Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p < 0,01$).</p> <p>^b Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p < 0,001$).</p> <p>^c Nominalna wartość $p < 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^d Nominalna wartość $p \leq 0,01$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^e Nominalna wartość $p \leq 0,05$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^f Grupa, w której stosowano wyłącznie leczenie indukujące, obejmowała uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie indukujące ryzankizumabem i którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w badaniu leczenia podtrzymującego (FORTIFY).</p> <p>^g Skorygowana różnica między metodami leczenia.</p> <p>^h Utrzymanie remisji klinicznej: remisja kliniczna w tygodniu 52. u uczestników, którzy byli w remisji klinicznej w tygodniu 0.</p>			

Głęboką remisję (remisję kliniczną i remisję endoskopową) w tygodniu 52. zaobserwowano u większej liczby uczestników leczonych w schemacie ryzankizumab iv./ryzankizumab sc.

w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 28% vs 10%, nominalna wartość $p < 0,001$).

W tygodniu 52. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. uzyskano wskaźnik CDAI < 150 w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 52% vs 41%, nominalna wartość $p \leq 0,01$). U wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. uzyskano obniżenie o co najmniej 100 punktów wskaźnika CDAI względem punktu początkowego w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 62% vs 48%, nominalna wartość $p \leq 0,01$).

U 91 uczestników, u których nie wykazano odpowiedzi klinicznej SF/APS po 12 tygodniach leczenia indukującego z użyciem ryzankizumabu w badaniach ADVANCE i MOTIVATE, zastosowano podawaną podskórnie dawkę 360 mg ryzankizumabu w tygodniu 12. i 20. Spośród tych uczestników 64% (58/91) uzyskało odpowiedź kliniczną SF/APS w tygodniu 24.; 33 uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną SF/APS, włączono do udziału w badaniu FORTIFY i kontynuowano u nich podawanie ryzankizumabu w dawce 360 mg sc. co 8 tygodni przez maksymalnie 52 tygodnie. Wśród tych uczestników 55% (18/33) pacjentów uzyskało remisję kliniczną, a 45% (15/33) osiągnęło odpowiedź endoskopową w tygodniu 52.

W trakcie badania FORTIFY 30 uczestników utraciło odpowiedź na leczenie ryzankizumabem w dawce 360 mg sc. i otrzymało leczenie doraźne ryzankizumabem (pojedyncza dawka dożylna 1200 mg, a następnie 360 mg sc. co 8 tygodni). Spośród tych uczestników 57% (17/30) uzyskało odpowiedź kliniczną SF/APS w tygodniu 52. Dodatkowo 20% (6/30) i 34% (10/29) uczestników uzyskało odpowiednio remisję kliniczną i odpowiedź endoskopową w tygodniu 52.

Wyniki związane ze stanem zdrowia i jakością życia

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza dotyczącego nieswoistego zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i skróconego kwestionariusza oceniającego stan zdrowia (ang. *36-Item Short Form Health Survey*, SF-36). Poprawę uczucia zmęczenia oceniono z wykorzystaniem skali dotyczącej funkcjonowania podczas leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Wydajność pracy oceniano za pomocą kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności w ChLC (ang. *Work Productivity and Activity Impairment CD*, WPAI-CD).

W tygodniu 12. w badaniach ADVANCE i MOTIVATE u uczestników leczonych ryzankizumabem stwierdzono istotną klinicznie poprawę względem punktu początkowego łącznego wyniku oceny w kwestionariuszu IBDQ, wyników oceny we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, funkcjonowanie ogólne, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), wyniku oceny komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego i psychicznego w kwestionariuszu SF-36, skali FACIT-Fatigue i WPAI-CD w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Dla WPAI-CD istotnie większe zmniejszenie negatywnego wpływu na pracę, ogólnego upośledzenia pracy i upośledzenia aktywności stwierdzono w badaniu ADVANCE, natomiast w badaniu MOTIVATE wykazano większe zmniejszenie negatywnego wpływu na aktywność. Ta poprawa została utrzymana u uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. do tygodnia 52. w badaniu FORTIFY.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ryzankizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ryzankizumab wykazał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresach wielkości dawki 18 mg do 360 mg i 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. po podaniu podskórnym oraz 200 mg do 1800 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym.

Po wstrzyknięciu podskórnym ryzankizumab osiągał maksymalne stężenie w osoczu między 3.–14. dniem, a oszacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 74–89%. Po podaniu dawki 150 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni oszacowane maksymalne i minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 12 µg/ml i 2 µg/ml.

U uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych dawką indukującą 600 mg podawaną dożylnie (iv.) w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie dawką podtrzymującą 360 mg podawaną podskórnym (sc.) w tygodniu 12. i później co 8 tygodni oszacowana maksymalna mediana stężenia maksymalnego i minimalnego wyniosła odpowiednio 156 µg/ml i 38,8 µg/ml w okresie leczenia indukującego (tygodnie 8. – 12.), a oszacowana mediana stężenia maksymalnego i minimalnego w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 28,0 µg/ml i 8,13 µg/ml w okresie leczenia podtrzymującego (tygodnie 40. – 48.).

Dystrybucja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średnia (\pm odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) ryzankizumabu wynosiła 11,4 (\pm 2,7) l, co wskazuje, że dystrybucja ryzankizumabu jest przede wszystkim ograniczona do przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej. U typowego, ważącego 70 kg pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna V_{ss} wyniosła 7,68 l.

Metabolizm

Stosowane w leczeniu przeciwciała monoklonalne IgG są zwykle rozkładane do mniejszych peptydów i aminokwasów za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w taki sam sposób jak endogenne immunoglobuliny typu G (IgG). Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średni (\pm odchylenie standardowe) klirens ogólnoustrojowy (CL) ryzankizumabu wynosił 0,3 (\pm 0,1) l/dobę. W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średni okres półtrwania ryzankizumabu w końcowej fazie eliminacji wynosił od 28 do 29 dni. U typowego, ważącego 70 kg pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna CL wyniósł 0,30 l/dobę, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 21 dni.

Ryzankizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 i dlatego nie oczekuje się, aby był usuwany przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej lub wydalany z moczem jako nienaruszona cząsteczka.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu podskórnym u zdrowych osób, chorych na łuszczycę lub pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzankizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z w przybliżeniu proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej (C_{max} oraz AUC) w ocenianych zakresach wielkości dawki 18 mg do 360 mg lub 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. podanej podskórnym oraz 200 mg do 1 800 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. podanej dożylnym.

Interakcje

U pacjentów z łuszczycą plackowatą przeprowadzono badanie interakcji, aby ocenić wpływ wielokrotnego podawania ryzankizumabu na farmakokinetykę substratów markerów aktywności cytochromu P450 (CYP). Ekspozycja na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), metoprolol (substrat CYP2D6) i midazolam (substrat CYP3A) po leczeniu ryzankizumabem była porównywalna do ekspozycji przed leczeniem ryzankizumabem, co wskazuje na brak klinicznie istotnych interakcji z udziałem tych enzymów.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że na ekspozycję na ryzankizumab nie wpływało równoczesne przyjmowanie produktów leczniczych przez niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą podczas badań klinicznych. Podobny brak wpływu równocześnie stosowanych produktów leczniczych zaobserwowano na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki ryzankizumabu u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia. Spośród 1 574 uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna narażonych na ryzankizumab 12 było w wieku 16 – 17 lat. Ekspozycja na ryzankizumab u uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 16 – 17 lat była zbliżona do obserwowanej u osób dorosłych. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono, aby wiek wywierał jakiegokolwiek istotny wpływ na ekspozycję na ryzankizumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 2 234 pacjentów z łuszczycą plackowatą otrzymujących ryzankizumab 243 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 24 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 1 574 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymujących ryzankizumab 72 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 5 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Ogólnie nie stwierdzono różnic w ekspozycji na ryzankizumab między młodszymi i starszymi pacjentami, którzy otrzymali ryzankizumab.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę ryzankizumabu. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można stwierdzić, że stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny oraz markery czynności wątroby (AlAT/AspAT/bilirubina) nie miały znaczącego wpływu na klirens ryzankizumabu u osób z łuszczycą lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Jako przeciwciało monoklonalne IgG1 ryzankizumab jest głównie wydalany w wyniku wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych i nie oczekuje się, aby był metabolizowany z udziałem enzymów wątrobowych cytochromu P450 lub wydalany przez nerki.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji ryzankizumabu zwiększają się wraz ze zwiększeniem masy ciała, co może prowadzić do zmniejszonej skuteczności u pacjentów z dużą masą ciała (> 130 kg). Jednakże powyższa obserwacja dotyczy ograniczonej liczby pacjentów z łuszczycą plackowatą. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała pacjenta.

Płeć lub rasa

Płeć lub rasa nie wpływały istotnie na klirens ryzankizumabu u dorosłych osób z łuszczycą plackowatą lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. W klinicznych badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na ryzankizumab u chińskich i japońskich uczestników badania w porównaniu z uczestnikami rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego oraz badaniach zwiększonego toksycznego wpływu na rozwój w okresie płodowym i po urodzeniu przeprowadzonych na małpach *cynomolgus*, nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Małpom podawano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień, co dawało ekspozycję około 10 razy większą niż ekspozycja kliniczna podczas stosowania dawki indukującej 600 mg dożylnie co 4 tygodnie i 39 razy większą niż ekspozycja kliniczna w przypadku dawki podtrzymującej 360 mg podskórnie co 8 tygodni.

Nie badano potencjalnego działania mutagennego lub rakotwórczego ryzankizumabu. W trwającym 26 tygodni badaniu toksyczności przewlekłej na małpach *cynomolgus*, w którym stosowano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień (ekspozycja była około 7 razy większa niż ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 600 mg dożylnie co 4 tygodnie w trakcie leczenia indukującego i 28 razy większa niż ekspozycja kliniczna podczas leczenia podtrzymującego z użyciem dawki 360 mg podskórnie co 8 tygodni), nie zaobserwowano zmian przednowotworowych lub nowotworowych oraz nie stwierdzono niepożądanych działań immunotoksycznych lub oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozcieńczony roztwór do wlewów dożylnych

Wykazano stabilność parametrów chemicznych i fizycznych do momentu zastosowania w okresie 20 godzin w temperaturze 2°C – 8°C (chronione przed światłem) lub maksymalnie 4 godziny (łącznie czas od rozpoczęcia rozcieńczania do rozpoczęcia wlewu) w temperaturze pokojowej (chronione przed światłem). Ekspozycja na światło wewnętrzne jest dopuszczalna podczas przechowywania i podawania w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania do momentu jego zastosowania odpowiada osoba podająca lek. Nie należy jednak przechowywać roztworu dłużej niż 20 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10,0 ml koncentratu roztworu do infuzji w szklanej fiolce zamkniętej powlekanym gumowym korkiem.

Produkt leczniczy Skyrizi jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwory przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia. Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego. Płyn może zawierać małe białe lub przezroczyste cząstki. Produktu leczniczego i jego rozcieńczeń nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny bądź ma zmienioną barwę lub jeśli znajdują się w nim obce cząstki.

Instrukcja rozcieńczania

Niniejszy produkt leczniczy powinien zostać przygotowany przez pracownika ochrony zdrowia z zachowaniem zasad aseptyki. Należy go rozcieńczyć przed podaniem.

Roztwór do infuzji jest przygotowywany przez rozcieńczenie koncentratu w worku lub szklanej butelce do wlewów dożylnych zawierającej 5% roztwór dekstrozy w wodzie (D5W) lub 0,9% sól fizjologiczną (600 mg/10 ml w 100 ml, 250 ml lub 500 ml) w celu uzyskania końcowego stężenia wynoszącego od około 1,2 mg/ml do 6 mg/ml.

Przed rozpoczęciem wlewu dożylnego zawartość worka lub szklanej butelki do wlewów dożylnych powinna mieć temperaturę pokojową.

Wlew rozcieńzonego roztworu powinien trwać co najmniej jedną godzinę.

Roztworu w fiolce oraz jego rozcieńczeń nie należy wstrząsać.

Każda fiołka jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1361/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Każdy wkład zawiera 360 mg ryzankizumabu w 2,4 ml roztworu.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ryzankizumabu w 1 ml roztworu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (wyłącznie 90 mg roztwór do wstrzykiwań)

Ten produkt leczniczy zawiera 164 mg sorbitolu w dawce 360 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór jest bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Niniejszy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 600 mg podawana we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8., a następnie 360 mg podawana w postaci wstrzyknięcia podskórnego w tygodniu 12. i później co 8 tygodni. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tygodnia 24.

Informacje dotyczące początkowego schematu podawania dożylnego, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Skyrizi 600 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pominięcie podania dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie.

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).
Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego Skyrizi. Ogólnie, nie oczekuje się, aby te zaburzenia miały istotny wpływ na farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych i nie uważa się, aby konieczne było dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skyrizi w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Pacjenci z nadwagą

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Wstrzyknięcie musi być podane w udo lub brzuch. Produktu leczniczego Skyrizi nie należy wstrzykiwać w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub uszkodzenie.

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania z użyciem osobistego aplikatora. Należy poinformować pacjentów o konieczności zapoznania się przed podaniem produktu z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia.

W celu podania pełnej dawki 360 mg należy wykonać wstrzyknięcia zawartości czterech ampułkostrzykawek. Cztery wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w różnych lokalizacjach anatomicznych (patrz instrukcja podawania w Ulotce dołączonej do opakowania).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwegruźliczej u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby zaczekać co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wkład, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 164 mg sorbitolu w dawce 360 mg. Należy uwzględnić addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożywanego w diecie sorbitolu (lub fruktozy).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 360 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Równoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzankizumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ryzankizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ryzankizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia ryzankizumabem dla kobiety.

Płodność

Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ryzankizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (od 13,0% w łuszczycy do 15,6% w chorobie Leśniowskiego-Crohna).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wykaz działań niepożądanych ryzankizumabu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych (Tabela 1) i przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Grzybica dermatofitowa ^b
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia ^d Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^e

^a W tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy.

^b W tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry.

^c W tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy.

^d W tym: uczucie zmęczenia, astenia.

^e W tym: zasinienie, rumień, krwihak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, nadwrażliwość, guzek, wysypka, pokrzywka, pęcherze, zwiększenie ciepłoty w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Łuszczyca

Zakażenia

W całym programie dotyczącym łuszczycy, obejmującym długoterminową ekspozycję na ryzankizumab, częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Ogólnie profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych ryzankizumabem był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z łuszczycą plackowatą.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń w połączonych danych z trwających 12 tygodni badań oceniających leczenie indukujące wyniosła 83,3 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem podawanym w dawce 600 mg dożylnie w porównaniu z 117,7 zdarzeń/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 3,4 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 600 mg dożylnie w porównaniu z 16,7 zdarzeń/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania zakażeń w trwającym 52 tygodnie badaniu leczenia podtrzymującego wyniosła 57,7 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym ryzankizumabem w porównaniu z 76,0 zdarzeniami/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo po leczeniu indukującym ryzankizumabem. Częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 6,0 zdarzeń/100 pacjentolat u uczestników leczonych ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie po leczeniu indukującym ryzankizumabem w porównaniu z 5,0 zdarzeniami/100 pacjentolat u pacjentów przyjmujących placebo po leczeniu indukującym ryzankizumabem (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych ryzankizumabem w zalecanych dawkach podawanych dożylnie i podskórnie odpowiednio w ramach leczenia indukującego i podtrzymującego przez okres maksymalnie 64 tygodni w badaniach klinicznych dotyczących ChLC występujące w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 3,4% (2/58) i 0% (0/58) ocenionych pacjentów.

Obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej czy bezpieczeństwie stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC18

Mechanizm działania

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu osób z łuszczycą, ekspresja genów związanych z osią IL-23/IL-17 zmniejszyła się w skórze po podaniu pojedynczych dawek ryzankizumabu. Obserwowano również zmniejszenie grubości naskórka, nacieku zapalnego i ekspresji markerów łuszczycy w zmianach łuszczycowych.

W badaniu fazy II z udziałem osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna ekspresja genów związanych z osią IL-23/Th17 zmniejszyła się w tkankach jelita po podaniu wielokrotnych dawek ryzankizumabu. Zaobserwowano również obniżenie stężenia kalprotektyny w kale (ang. *faecal calprotectin*, FCP), stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C reactive protein*, CRP) w surowicy oraz stężenia IL-22 po podaniu dawek wielokrotnych w badaniach fazy III dotyczących leczenia indukującego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Obniżenie stężeń FCP, CRP i IL-22 w surowicy zostało utrzymane do tygodnia 52. badania leczenia podtrzymującego.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu oceniono u 1419 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w trzech wielośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz placebo w grupie kontrolnej. Uczestnicy włączeni do badania byli w wieku 16 lat i starszym, mieli wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) w zakresie 220–450, średnią liczbę stolców (ang. *stool frequency*, SF)

w ciągu doby ≥ 4 i (lub) średni wynik oceny bólu w jamie brzusznej (ang. *abdominal pain score*, APS) w ciągu doby na poziomie ≥ 2 oraz wynik prostej ocen endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) wynoszący ≥ 6 lub ≥ 4 w przypadku choroby ograniczonej do jelita krętego, z wykluczeniem komponenty zwężenia i z potwierdzeniem przez osobę oceniającą na szczelbu centralnym.

Przeprowadzono dwa trwające 12 tygodni badania dotyczące dożylnego leczenia indukującego (ADVANCE i MOTIVATE), które obejmowały fazę przedłużenia badania o 12 tygodni dla uczestników, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej SF/APS (obniżenie o $\geq 30\%$ SF i (lub) obniżenie o $\geq 30\%$ APS lub spełnienie obu tych kryteriów i brak pogorszenia w stosunku do punktu początkowego badania). Po badaniach ADVANCE i MOTIVATE przeprowadzono trwające 52 tygodnie randomizowane badanie dotyczące odstawienia leku w przypadku podskórnego leczenia podtrzymującego (FORTIFY), w którym włączono uczestników z odpowiedzią kliniczną SF/APS na dożylnie leczenie indukujące, co odpowiadało, co najmniej 64 tygodniom leczenia.

ADVANCE i MOTIVATE

W badaniach ADVANCE i MOTIVATE uczestników losowo przydzielono do grupy otrzymującej ryzankizumab w dawce 600 mg (zalecana dawka), ryzankizumab w dawce 1200 mg lub placebo w tygodniu 0., 4. i 8.

W badaniu ADVANCE u 58% (491/850) uczestników stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję leczenia jednym lub kilkoma terapiami biologicznymi (wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego), a u 42% (359/850) doszło do niepowodzenia lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego, ale nie biologicznego (bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego). Wśród uczestników badania ADVANCE, u których nie doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia biologicznego, (87%) 314/359 pacjentów nie było leczonych w przeszłości lekami biologicznymi, a 13% otrzymywało wcześniej leki biologiczne, ale nie wykazano w ich przypadku niepowodzenia terapii ani braku tolerancji. U wszystkich pacjentów w badaniu MOTIVATE doszło w przeszłości do niepowodzenia leczenia biologicznego.

W obu badaniach większy odsetek uczestników leczonych ryzankizumabem osiągnął równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w postaci remisji klinicznej w tygodniu 12. oraz odpowiedzi endoskopowej w tygodniu 12. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS i remisja kliniczna były znaczące już w tygodniu 4. u uczestników leczonych ryzankizumabem i utrzymywały się do 12. tygodnia włącznie (Tabela 2).

Tabela 2. Wyniki skuteczności w badaniach ADVANCE i MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo dożylnie (N=175) %	Ryzankizumab 600 mg dożylnie (N=336) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia ^d (95% CI)	Placebo dożylnie (N=187) %	Ryzankizumab 600 mg dożylnie (N=191) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia ^d (95% CI)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe						
Remisja kliniczna w tygodniu 12.^e	22%	43%	22% [14%, 30%] ^a	19%	35%	15% [6%, 24%] ^b
Odpowiedź endoskopowa w tygodniu 12.^f	12%	40%	28% [21%, 35%] ^a	11%	29%	18% [10%, 25%] ^a
Dodatkowe punkty końcowe						

Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS w tygodniu 4.^g	31%	46%	15% [6%, 23%] ^b	32%	45%	14% [4%, 23%] ^c
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS w tygodniu 12.^g	42%	63%	21% [12%, 30%] ^a	39%	62%	23% [13%, 33%] ^a
CDAI <150 w tygodniu 4.	10%	18%	8% [1%, 14%] ^c	11%	21%	10% [2%, 17%] ^c
CDAI <150 w tygodniu 12.	25%	45%	21% [12%, 29%] ^a	20%	42%	22% [13%, 31%] ^a
Wygojenie błony śluzowej w tygodniu 12.^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%, 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%, 15%] ^b
Remisja endoskopowa w tygodniu 12.ⁱ	9%	24%	15% [9%, 21%] ^a	4%	19%	15% [9%, 21%] ^a

^a Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p < 0,001$).

^b Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p \leq 0,01$).

^c nominalna wartość $p \leq 0,05$, porównanie ryzankizumab vs placebo.

^d Skorygowana różnica między metodami leczenia.

^e Remisja kliniczna na podstawie SF/APS: średnia dobowa SF $\leq 2,8$ i nie gorsza niż w punkcie początkowym oraz średni dobowy wskaźnik AP ≤ 1 i nie gorszy niż w punkcie początkowym.

^f Odpowiedź endoskopowa: obniżenie wyniku oceny SES-CD o ponad 50% względem punktu początkowego lub obniżenie o co najmniej 2 punkty u uczestników z wynikiem oceny wynoszącym 4 w punkcie początkowym i chorobą ograniczoną do jelita krętego.

^g Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS: obniżenie o $\geq 60\%$ średniej dobowej SF i (lub) obniżenie o $\geq 35\%$ średniego dobowego wskaźnika AP bądź spełnienie obu tych kryteriów i wartości nie gorsze niż w punkcie początkowym i (lub) remisja kliniczna.

^h Wygojenie błony śluzowej: wynik oceny cząstkowej w skali SES-CD dotyczącej owrzodzenia powierzchni wynoszący 0 u uczestników z wynikiem oceny cząstkowej ≥ 1 w punkcie początkowym.

ⁱ Remisja endoskopowa: wynik oceny w skali SES-CD ≤ 4 i obniżenie o co najmniej 2 punkty względem punktu początkowego, a także brak wyniku oceny cząstkowej przekraczającego 1 dla którejkolwiek z poszczególnych zmiennych.

W tygodniu 12. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem uzyskano obniżenie wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów względem punktu początkowego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 60%, placebo = 37%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 60%, placebo = 30%, $p < 0,001$).

W tygodniu 12. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem uzyskano zwiększoną odpowiedź kliniczną SF/APS oraz odpowiedź endoskopową w tygodniu 12. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 31%, placebo = 8%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 21%, placebo = 7%, $p < 0,001$).

Wyniki dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dla podgrup (bez uwzględnienia wielokrotności) uczestników z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i bez niego, przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki skuteczności w tygodniu 12. w podgrupach uczestników z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego i uczestników bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego w badaniu ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo dożylnie	Ryzankizumab 600 mg	Różnica pomiędzy metodami leczenia (95% CI)
Remisja kliniczna na podstawie wyniku oceny SF/AP			
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%, 29%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%, 39%]
Odpowiedź endoskopowa			
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%, 31%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%, 49%]

W badaniu ADVANCE wyższy odsetek uczestników leczonych ryzankizumabem z lub bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego osiągnął wskaźnik CDAI < 150 w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego: ryzankizumab = 42%, placebo = 26%; bez niepowodzenia leczenia biologicznego : ryzankizumab = 49%, placebo = 23%).

Hospitalizacje związane z ChLC

Częstość przypadków hospitalizacji związanej z ChLC do tygodnia 12. była niższa u pacjentów leczonych ryzankizumabem w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo (ADVANCE: ryzankizumab = 3%, placebo = 12%, $p < 0,001$; MOTIVATE: ryzankizumab = 3%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

W badaniu leczenia podtrzymującego FORTIFY oceniono 462 uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną SF/APS na trwające 12 tygodni leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie (iv.) w badaniach ADVANCE i MOTIVATE. Uczestników losowo przydzielono do grupy kontynuującej leczenie podtrzymujące ryzankizumabem w dawce 360 mg podskórnie (sc.) (zalecana dawka) lub ryzankizumabem w dawce 180 mg sc. co 8 tygodni bądź przerywającej leczenie indukujące ryzankizumabem i otrzymującej placebo sc. co 8 tygodni przez maksymalnie 52 tygodnie.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna w tygodniu 52. i odpowiedź endoskopowa w tygodniu 52. Oceniono również równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe u uczestników z lub bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 52. badania FORTIFY (64 tygodnie od rozpoczęcia leczenia indukującego)

	FORTIFY		
	Leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie/placebo podskórnief (N=164) %	Leczenie indukujące ryzankizumabem podawanym dożylnie/ryzankizumab 360 mg podskórnief (N=141) %	Różnica pomiędzy metodami leczenia (95% CI)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe			
Remisja kliniczna	40%	52%	15% [5%, 25%] ^{a,g}
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%, 27%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%, 27%]
Odpowiedź endoskopowa	22%	47%	28% [19%, 37%] ^{b,g}
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%, 35%]
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%, 48%]
Dodatkowe punkty końcowe			
Zwiększona odpowiedź kliniczna SF/APS	49%	59%	13% [2%, 23%] ^{e,g}
Utrzymanie remisji klinicznej^h	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%, 35%] ^{d,g}
Remisja endoskopowa	13%	39%	28% [20%, 37%] ^{c,g}
Wygojenie błony śluzowej	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%, 30%] ^{c,g}
<p>^a Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p < 0,01$).</p> <p>^b Istotność statystyczna kontrolowana na wielokrotność, porównanie ryzankizumab vs placebo ($p < 0,001$).</p> <p>^c Nominalna wartość $p < 0,001$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^d Nominalna wartość $p \leq 0,01$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^e Nominalna wartość $p \leq 0,05$, porównanie ryzankizumab vs placebo bez ogólnej kontroli błędu typu I.</p> <p>^f Grupa, w której stosowano wyłącznie leczenie indukujące, obejmowała uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie indukujące ryzankizumabem i którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w badaniu leczenia podtrzymującego (FORTIFY).</p> <p>^g Skorygowana różnica między metodami leczenia.</p> <p>^h Utrzymanie remisji klinicznej: remisja kliniczna w tygodniu 52. u uczestników, którzy byli w remisji klinicznej w tygodniu 0.</p>			

Głęboką remisję (remisję kliniczną i remisję endoskopową) w tygodniu 52. zaobserwowano u większej liczby uczestników leczonych w schemacie ryzankizumab iv./ryzankizumab sc. w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 28% vs 10%, nominalna wartość $p < 0,001$).

W tygodniu 52. u wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. uzyskano wskaźnik CDAI < 150 w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 52% vs 41%, nominalna wartość $p \leq 0,01$). U wyższego odsetka uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. uzyskano obniżenie o co najmniej 100 punktów wskaźnika CDAI względem punktu początkowego w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali ryzankizumab iv./placebo sc., (odpowiednio 62% vs 48%, nominalna wartość $p \leq 0,01$).

U 91 uczestników, u których nie wykazano odpowiedzi klinicznej SF/APS po 12 tygodniach leczenia indukującego z użyciem ryzankizumabu w badaniach ADVANCE i MOTIVATE, zastosowano podawaną podskórnie dawkę 360 mg ryzankizumabu w tygodniu 12. i 20. Spośród tych uczestników 64% (58/91) uzyskało odpowiedź kliniczną SF/APS w tygodniu 24.; 33 uczestników, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną SF/APS, włączono do udziału w badaniu FORTIFY i kontynuowano u nich podawanie ryzankizumabu w dawce 360 mg sc. co 8 tygodni przez maksymalnie 52 tygodnie. Wśród tych uczestników 55% (18/33) pacjentów uzyskało remisję kliniczną, a 45% (15/33) osiągnęło odpowiedź endoskopową w tygodniu 52.

W trakcie badania FORTIFY 30 uczestników utraciło odpowiedź na leczenie ryzankizumabem w dawce 360 mg sc. i otrzymało leczenie doraźne ryzankizumabem (pojedyncza dawka dożylna 1200 mg, a następnie 360 mg sc. co 8 tygodni). Spośród tych uczestników 57% (17/30) uzyskało odpowiedź kliniczną SF/APS w tygodniu 52. Dodatkowo 20% (6/30) i 34% (10/29) uczestników uzyskało odpowiednio remisję kliniczną i odpowiedź endoskopową w tygodniu 52.

Wyniki związane ze stanem zdrowia i jakością życia

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza dotyczącego nieswoistego zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i skróconego kwestionariusza oceniającego stan zdrowia (ang. *36-Item Short Form Health Survey*, SF-36). Poprawę uczucia zmęczenia oceniono z wykorzystaniem skali dotyczącej funkcjonowania podczas leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Wydajność pracy oceniano za pomocą kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności w ChLC (ang. *Work Productivity and Activity Impairment CD*, WPAI-CD).

W tygodniu 12. w badaniach ADVANCE i MOTIVATE u uczestników leczonych ryzankizumabem stwierdzono istotną klinicznie poprawę względem punktu początkowego łącznego wyniku oceny w kwestionariuszu IBDQ, wyników oceny we wszystkich domenach kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, funkcjonowanie ogólne, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), wyniku oceny komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego i psychicznego w kwestionariuszu SF-36, skali FACIT-Fatigue i WPAI-CD w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Dla WPAI-CD istotnie większe zmniejszenie negatywnego wpływu na pracę, ogólnego upośledzenia pracy i upośledzenia aktywności stwierdzono w badaniu ADVANCE, natomiast w badaniu MOTIVATE wykazano większe zmniejszenie negatywnego wpływu na aktywność. Ta poprawa została utrzymana u uczestników leczonych ryzankizumabem iv./ryzankizumabem sc. do tygodnia 52. w badaniu FORTIFY.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ryzankizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ryzankizumab wykazał liniową farmakokinetykę z proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji w zakresach wielkości dawki 18 mg do 360 mg i 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. po podaniu podskórnym oraz 200 mg do 1800 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym.

Po wstrzyknięciu podskórnym ryzankizumab osiągał maksymalne stężenie w osoczu między 3.–14. dniem, a oszacowana bezwzględna biodostępność wynosiła 74–89%. Po podaniu dawki 150 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni oszacowane maksymalne i minimalne stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 12 µg/ml i 2 µg/ml.

U uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych dawką indukującą 600 mg podawaną dożylnie (iv.) w tygodniach 0., 4. i 8., a następnie dawką podtrzymującą 360 mg podawaną podskórnym (sc.) w tygodniu 12. i później co 8 tygodni oszacowana maksymalna mediana stężenia maksymalnego i minimalnego wyniosła odpowiednio 156 µg/ml i 38,8 µg/ml w okresie leczenia indukującego (tygodnie 8. – 12.), a oszacowana mediana stężenia maksymalnego i minimalnego w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 28,0 µg/ml i 8,13 µg/ml w okresie leczenia podtrzymującego (tygodnie 40. – 48.).

Dystrybucja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średnia (\pm odchylenie standardowe) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) ryzankizumabu wynosiła 11,4 (\pm 2,7) l, co wskazuje, że dystrybucja ryzankizumabu jest przede wszystkim ograniczona do przestrzeni naczyniowej i śródmiąższowej. U typowego, ważącego 70 kg pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna V_{ss} wyniosła 7,68 l.

Metabolizm

Stosowane w leczeniu przeciwciała monoklonalne IgG są zwykle rozkładane do mniejszych peptydów i aminokwasów za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w taki sam sposób jak endogenne immunoglobuliny typu G (IgG). Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy cytochromu P450.

Eliminacja

W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średni (\pm odchylenie standardowe) klirens ogólnoustrojowy (CL) ryzankizumabu wynosił 0,3 (\pm 0,1) l/dobę. W badaniach III fazy u pacjentów z łuszczycą średni okres półtrwania ryzankizumabu w końcowej fazie eliminacji wynosił od 28 do 29 dni. U typowego, ważącego 70 kg pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna CL wyniósł 0,30 l/dobę, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił 21 dni.

Ryzankizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 i dlatego nie oczekuje się, aby był usuwany przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej lub wydalany z moczem jako nienaruszona cząsteczka.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu podskórnym u zdrowych osób, chorych na łuszczycę lub pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzankizumab wykazywał liniową farmakokinetykę z w przybliżeniu proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej (C_{max} oraz AUC) w ocenianych zakresach wielkości dawki 18 mg do 360 mg lub 0,25 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. podanej podskórnym oraz 200 mg do 1800 mg i 0,01 mg/kg mc. do 5 mg/kg mc. podanej dożylnym.

Interakcje

U pacjentów z łuszczycą plackowatą przeprowadzono badanie interakcji, aby ocenić wpływ wielokrotnego podawania ryzankizumabu na farmakokinetykę substratów markerów aktywności cytochromu P450 (CYP). Ekspozycja na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), metoprolol (substrat CYP2D6) i midazolam (substrat CYP3A) po leczeniu ryzankizumabem była porównywalna do ekspozycji przed leczeniem ryzankizumabem, co wskazuje na brak klinicznie istotnych interakcji z udziałem tych enzymów.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że na ekspozycję na ryzankizumab nie wpływało równoczesne przyjmowanie produktów leczniczych przez niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą podczas badań klinicznych. Podobny brak wpływu równocześnie stosowanych produktów leczniczych zaobserwowano na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki ryzankizumabu u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia. Spośród 1 574 uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna narażonych na ryzankizumab 12 było w wieku 16 – 17 lat. Ekspozycja na ryzankizumab u uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 16 – 17 lat była zbliżona do obserwowanej u osób dorosłych. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono, aby wiek wywierał jakiegokolwiek istotny wpływ na ekspozycję na ryzankizumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 2 234 pacjentów z łuszczycą plackowatą otrzymujących ryzankizumab 243 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 24 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Spośród 1 574 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymujących ryzankizumab 72 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 5 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Ogólnie nie stwierdzono różnic w ekspozycji na ryzankizumab między młodszymi i starszymi pacjentami, którzy otrzymali ryzankizumab.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę ryzankizumabu. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej można stwierdzić, że stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny oraz markery czynności wątroby (AlAT/AspAT/bilirubina) nie miały znaczącego wpływu na klirens ryzankizumabu u osób z łuszczycą lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Jako przeciwciało monoklonalne IgG1 ryzankizumab jest głównie wydalany w wyniku wewnątrzkomórkowych procesów katabolicznych i nie oczekuje się, aby był metabolizowany z udziałem enzymów wątrobowych cytochromu P450 lub wydalany przez nerki.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji ryzankizumabu zwiększają się wraz ze zwiększeniem masy ciała, co może prowadzić do zmniejszonej skuteczności u pacjentów z dużą masą ciała (> 130 kg). Jednakże powyższa obserwacja dotyczy ograniczonej liczby pacjentów z łuszczycą plackowatą. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała pacjenta.

Płeć lub rasa

Płeć lub rasa nie wpływały istotnie na klirens ryzankizumabu u dorosłych osób z łuszczycą plackowatą lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. W klinicznych badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na ryzankizumab u chińskich i japońskich uczestników badania w porównaniu z uczestnikami rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego oraz badaniach zwiększonego toksycznego wpływu na rozwój w okresie płodowym i po urodzeniu przeprowadzonych na małpach *cynomolgus*, nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Małpom podawano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień, co dawało ekspozycję około 10 razy większą niż ekspozycja kliniczna podczas stosowania dawki indukującej 600 mg dożylnie co 4 tygodnie i 39 razy większą niż ekspozycja kliniczna w przypadku dawki podtrzymującej 360 mg podskórnie co 8 tygodni.

Nie badano potencjalnego działania mutagennego lub rakotwórczego ryzankizumabu. W trwającym 26 tygodni badaniu toksyczności przewlekłej na małpach *cynomolgus*, w którym stosowano dawki do 50 mg/kg mc./tydzień (ekspozycja była około 7 razy większa niż ekspozycja kliniczna po podaniu dawki 600 mg dożylnie co 4 tygodnie w trakcie leczenia indukującego i 28 razy większa niż ekspozycja kliniczna podczas leczenia podtrzymującego z użyciem dawki 360 mg podskórnie co 8 tygodni), nie zaobserwowano zmian przednowotworowych lub nowotworowych oraz nie stwierdzono niepożądanych działań immunotoksycznych lub oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Disodu bursztynian sześciowodny
Polisorbat 20
Sorbitol
Kwas bursztynowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 C – 8°C). Nie zamrażać.

Wkład może być przechowywany poza lodówką (w temperaturze maksymalnie do 25°C) do 24 godzin.

Przechowywać wkład lub ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór zawierający 360 mg leku w jednorazowym wkładzie wykonanym z cyklicznej olefinowej żywicy z gumową przegrodą i gumowym tłokiem jako materiałami mającymi kontakt z produktem oraz nasadką z żywicy. Elementy wkładu są połączone śrubami teleskopowymi. Wkład jest pakowany razem z osobistym aplikatorem do wstrzyknięcia podskórnego (urządzeniem do podawania leku). Ścieżka płynu w osobistym aplikatorze obejmuje rurki z polichloroku winylu oraz igłę ze stali nierdzewnej w rozmiarze 29G. Osobisty aplikator zawiera baterie tlenkowo-srebrowo-cynkowe oraz plaster samoprzylepny do mocowania do skóry wykonany z poliestru z akrylową warstwą przylepną. Urządzenie do podawania leku jest przeznaczone do stosowania z dostarczonym wkładem zawierającym 360 mg leku.

Produkt leczniczy Skyrizi 360 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wkład oraz 1 osobisty aplikator do wstrzyknięcia podskórnego.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka ze szkła z zamocowaną na stałe igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły.

Produkt leczniczy Skyrizi 90 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (odczekać 45 do 90 minut). Nie wyjmować wkładu z pudełka tekturowego.

Zaleca się sprawdzenie wzrokowe wkładu przed użyciem. Roztwór nie zawiera obcych cząstek i zasadniczo jest wolny od cząstek związanych z produktem. Produktu leczniczego Skyrizi nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny bądź ma zmienioną barwę lub jeśli zawiera duże cząstki. Nie wstrząsać wkładem.

Roztwór powinien być bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć z lodówki lek w pudełku tekturowym i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej, chroniąc przed bezpośrednim światłem słonecznym (oczekać 15 do 30 minut). Nie wyjmować ampułko-strzykawek z pudełka tekturowego.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć każdą ampułko-strzykawkę. Roztwór może zawierać kilka przezroczystych lub białych cząstek pochodzących z produktu. Produktu leczniczego Skyrizi nie należy stosować, jeśli roztwór jest mętny lub ma zmienioną barwę, lub zawiera duże cząstki. Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.

Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

Ogólne środki ostrożności

Szczegółowe instrukcje użycia leku znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Każdy osobisty aplikator do wstrzyknięcia podskórnego z wkładem i ampułko-strzykawka są przeznaczone tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Skyrizi 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

EU/1/19/1361/005

Skyrizi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/19/1361/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.