

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SKYRIZI 75 mg/0,83 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tek kullanımlık enjektör 0,83 mL çözelti içerisinde 75 mg risankizumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Sorbitol	68 mg / 150 mg doz
Disodyum süksinat heksahidrat	1,76 mg / 150 mg doz

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz ila hafif sarı renkli, berrak ila hafif opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SKYRIZI, psöriyazis teşhisi ve tedavisinde uzman bir doktorun gözetimi ve rehberliği altında kullanıma yöneliktir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir subkütan enjeksiyonla uygulanan 150 mg'dır (iki 75 mg enjeksiyon).

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

Unutulan doz

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

Uygulama şekli:

SKYRIZI subkütan enjeksiyonla uygulanır. Her doz için, enjeksiyonlar farklı anatomik bölgelere (örneğin uyluklar veya karın) uygulanmalıdır ve cildin hassas, morarmış, eritemli, sertleşmiş veya psöriyazisten etkilenmiş bölgelerine uygulanmamalıdır. SKYRIZI üst kolun dış kısmına sadece bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

Hastalar subkütan enjeksiyon tekniğine ilişkin eğitim aldıktan sonra SKYRIZI'yi kendi kendilerine enjekte edebilirler. Hastalar tam 150 mg doz için iki adet kullanıma hazır enjektörü enjekte etmeleri ve uygulama öncesinde Kullanma Talimatını okumaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

Pediyatrik popülasyon:

6-18 yaş arası hastalarda SKYRIZI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

65 yaş ve üstü hastalar için sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Aşırı kilolu hastalar:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

SKYRIZI aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

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

Enfeksiyonlar

Risankizumab enfeksiyon riskini artırabilir.

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

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

Tüberküloz

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

Aşılama

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

Aşırı duyarlılık

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

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, 150 mg dozda 68 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Risankizumabın karaciğer enzimleriyle metabolizasyona veya böbrek eliminasyonuna uğraması beklenmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

6-18 yaş arası hastalarda SKYRIZI'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar hastaların %13'ünde meydana gelen üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

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

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır.

Risankizumaba ilişkin klinik çalışmalardan elde edilen, advers reaksiyonlar (Tablo 1), MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve şu düzene dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Klinik çalışmalardaki advers reaksiyonların listesi

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

- ^a Şunları içerir: solunum yolu enfeksiyonu (viral, bakteriyel veya belirlenmemiş), sinüzit (akut dahil), rinit, nazofarenjit, farenjit (viral dahil), tonsilit
- ^b Şunları içerir: ayak mantarı, kasık mantarı, vücuttaki tinea, tinea versikolor, tinea manuum, onikomikoz
- ^c Şunları içerir: baş ağrısı, tansiyon baş ağrısı, sinüs baş ağrısı
- ^d Şunları içerir: yorgunluk, asteni
- ^e Şunları içerir: enjeksiyon yerinde morarma, eritem, hematoma, hemoraj, tahriş, ağrı, kaşıntı, reaksiyon, şişme

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Enfeksiyonlar

Tüm psöriyazis programı boyunca risankizumaba uzun süre maruz kalma dahil, enfeksiyon oranı 100 hasta yılında 75,5'tir. Vakaların çoğu ciddi değildir ve şiddeti hafif ve orta derecededir ve risankizumabın kesilmesine yol açmamıştır. Ciddi enfeksiyon oranı her 100 hasta yılında 1,7'dir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenisite

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, interlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC18

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

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

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

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

ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 çalışmalarına 997 hasta kaydedilmiştir (598'i risankizumab 150 mg, 199'u ustekinumab 45 mg veya 90 mg [başlangıç ağırlığına göre] ve 200'ü plasebo almak üzere randomize edilmiştir). Hastalar 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir tedavi

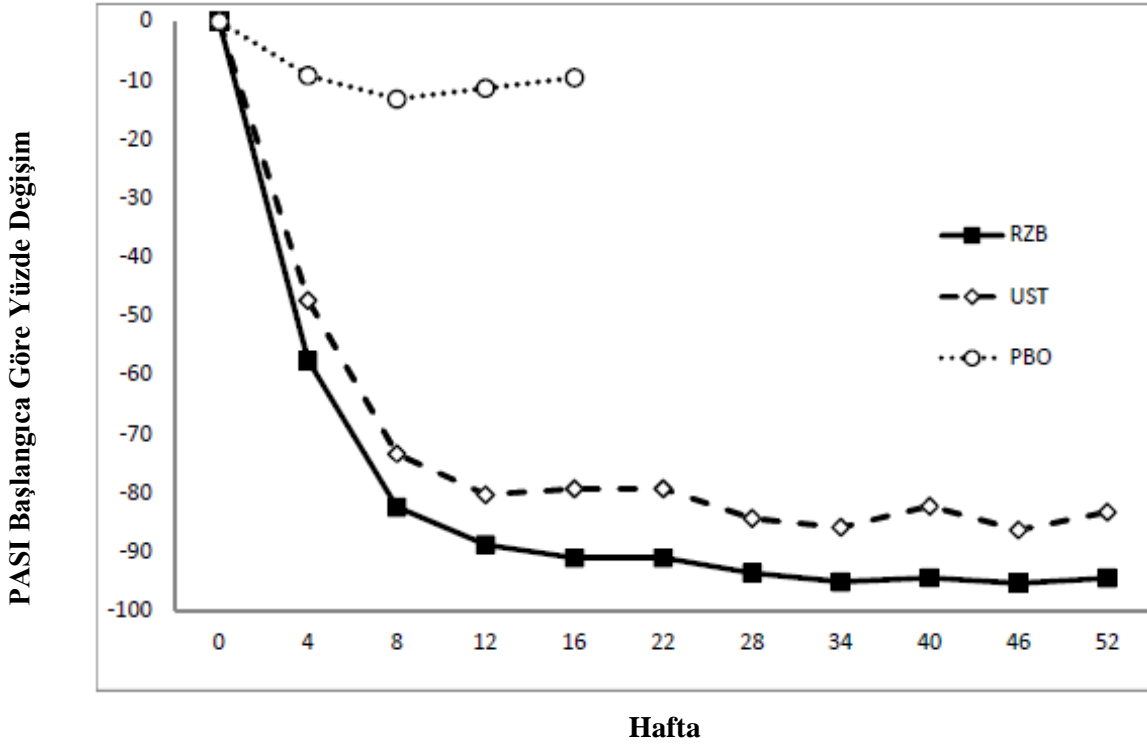
almıştır. ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2 için iki ko-primer sonlanım noktası, 1) PASI 90 cevabına ve 2) plaseboya karşı 16. haftada temiz ya da neredeyse temiz sPGA skoruna (sPGA 0 ya da 1) ulaşan hasta oranıdır. Ko-primer ve diğer sonlanım noktaları için sonuçlar Tablo 2'de ve Şekil 1'de gösterilmektedir.

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

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizuma b (N=304) n (%)	Ustekinum ab (N=100) n (%)	Plasebo (N=102) n (%)	Risankizuma b (N=294) n (%)	Ustekinum ab (N=99) n (%)	Plasebo (N=98) n (%)
sPGA temiz veya neredeyse temiz (0 veya 1)						
16. hafta^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
52. hafta	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA temiz (0)						
16. hafta	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
52. hafta	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
12. hafta	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
52. hafta	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
16. hafta^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
52. hafta	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
16. hafta	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
52. hafta	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 ya da 1^b						
16. hafta	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
52. hafta	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (semptomsuz)^c						
16. hafta	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
52. hafta	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--
Risankizumabın ustekinumab ve plasebo ile bütün karşılaştırmalarında, ULTIMMA-2 çalışmasının 52. haftasında p=0,001 değerinin elde edildiği PASI 75 hariç olmak üzere, p<0,001 değeri elde edilmiştir.						
^a Ko-primer sonlanım noktalarına karşı plasebo						
^b Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır.						

^c Psoriasis Semptom Ölçeği (PSS)'nin 0 olması, son 24 saat boyunca ağrı, kaşıntı, kızarıklık ve yanma semptomları olmadığı anlamına gelir.

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



RZB = risankizumab

UST = ustekinumab

PBO = plasebo

her bir zaman noktasında $p < 0,001$

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

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

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

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Plasebo	Risankizumab	Plasebo	Risankizumab	Plasebo
NAPSI: 16.haftadaki değişiklikler (SE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: 16.haftadaki değişiklikler (SE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: 16.haftadaki değişiklikler (SE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: 52.haftadaki değişiklikler (SE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi (NAPSI), Palmoplantar Psöriyazis Şiddet İndeksi (PPASI), Kafa Derisi Psöriyazisi Şiddet İndeksi (PSSI), and Standart Hata (SE)						
** p < 0,01 risankizumab ile karşılaştırıldığında						
*** p < 0,001 risankizumab ile karşılaştırıldığında						

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

Yanıtın Korunması

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

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

IMMHANCE

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

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

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

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

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

IMMVENT

IMMVENT çalışmasına 605 hasta kaydedilmiştir (301 hasta risankizumab almak üzere ve 304 hasta adalimumab almak üzere randomize edilmiştir). Risankizumab almak üzere randomize edilen hastalar 0. haftada, 4. haftada ve ardından 12 haftada bir 150 mg tedavi almıştır. Adalimumab almak üzere randomize edilen hastalar 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve ardından 15. haftaya kadar iki haftada bir 40 mg tedavi almıştır. 16. haftadan itibaren, adalimumab almakta olan hastalar yanıtı bağılı olarak tedaviye devam etmiştir veya başka tedaviye geçiş yapmıştır:

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

Sonuçlar Tablo 4'te sunulmaktadır.

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

	Risankizumab (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA temiz veya neredeyse temiz^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 ya da 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)
Tüm karşılaştırmalarda p<0,001 sağlandı		
^a Ko-primer sonlanım noktaları		
^b Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır.		

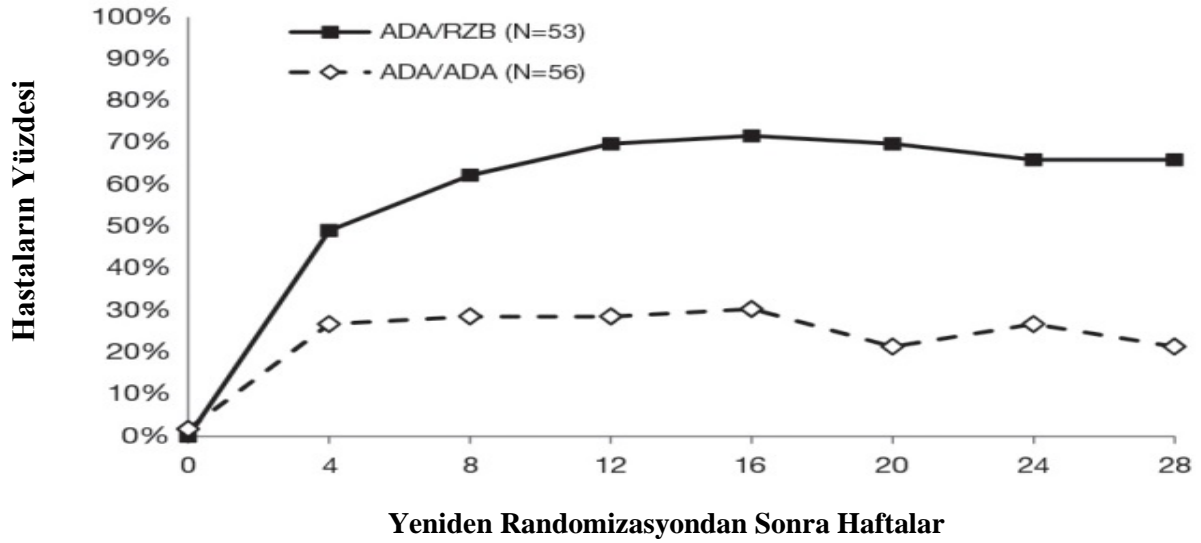
16. haftada adalimumab ile PASI 50 ila <PASI 90 arasında skoru olan hastalar yeniden randomize edilmiştir. Risankizumaba geçen ve adalimumab tedavisine devam eden hastalarda PASI 90 yanıt oranları arasındaki fark, yeniden randomizasyondan sonraki 4. haftadan itibaren görülmeye başlanmıştır (sırasıyla,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

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

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

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

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



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

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

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

İlaç etkileşimleri

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

Popülasyon farmakokinetik analizleri risankizumab maruziyetinin, klinik çalışmalar sırasında plak psöriyazisi olan hastalar tarafından kullanılan eşzamanlı ilaçlar (metformin, atorvastatin, lisinopril, amlodipin, ibuprofen, asetilsalisilat ve levotiroksin) tarafından etkilenmediğini göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Risankizumabın pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Yaşlı hastalar:

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

Karaciğer / böbrek yetmezliği:

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

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

Vücut ağırlığı:

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

Cinsiyet veya ırk:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum süksinat heksahidrat
Süksinik asit (E363)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Ürün, ışıktan korunmak için, enjektör kullanım anına kadar orijinal ambalaj kutusunda saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SKYRIZI otomatik iğne muhafazasına yerleştirilmiş, sabit iğne ve iğne kapağına sahip kullanıma hazır cam enjektör içerisinde bulunmaktadır. Her tek kullanımlık enjektör 0,83 mL içerisinde 75 mg risankizumab içerir.

Her bir ambalaj, 2 adet kullanıma hazır enjektör ve 2 adet alkollü ped içermektedir.

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

Enjeksiyondan önce kutu buzdolabından çıkarılır ve kutudan çıkartmadan kullanıma hazır enjektörlerin, doğrudan güneş ışığı almayacak şekilde (15 ila 30 dakika süreyle) oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir.

Kullanım öncesinde, kullanıma hazır enjektörlerin her birinin gözle kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir. Çözelti, renksiz ila hafif sarı renkli ve berrak ila hafif opalesan olmalıdır ve ürün ile ilgili birkaç yarısaydam veya beyaz renkte partikül içerebilir. Çözeltinin bulanık olması veya renginde değişiklik olması veya büyük parçacıkları içermesi durumunda SKYRIZI kullanılmamalıdır.

Tam 150 mg doz için iki adet kullanıma hazır enjektör enjekte edilmelidir. Kullanma Talimatında ürünün kullanımına dair kapsamlı bilgi sunulmuştur.

Her kullanıma hazır enjektör yalnızca tek kullanımlıktır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 1-16-17
34768 Ümraniye/İstanbul/Türkiye

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2020/288

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ