

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skyrizi 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1) selektywnie skierowanym przeciwko będącej białkiem interleukinie (IL)-23, wytworzonym w komórkach jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów 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 (65 lat i starsi)

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 u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat stosowanie produktu leczniczego Skyrizi w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej nie jest właściwe.

Pacjenci z nadwagą

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Skyrizi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Wstrzyknięcia każdej dawki muszą być wykonane w różnych częściach ciała (takich jak uda lub brzuch) i nie w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub zmiany łuszczycowe. Wstrzyknięcia produktu leczniczego Skyrizi w górną zewnętrzną powierzchnię ramienia może wykonywać wyłącznie personel medyczny lub opiekun pacjenta.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi. Należy poinformować pacjentów o konieczności wstrzyknięcia zawartości 2 ampułko-strzykawek, stanowiącej pełną dawkę 150 mg i o tym, że przed podaniem należy zapoznać się z „Instrukcją użycia leku” 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

Identyfikacja produktu

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

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 na rozpoczęcie 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 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 innymi lekami będącymi inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących leki 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 wykazują bezpośredniego lub 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 wykazują 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, które wystąpiły u 13% pacjentów.

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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
	Często	Zakażenia grzybicze skóry ^b
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
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

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

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

^d W tym: uczucie zmęczenia, astenia

^e W tym: zasinienie, rumień, krwiał, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W całym programie leczenia łuszczycy, w tym długotrwałym narażeniem 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).

Immunogenność

Jak wszystkie białka o zastosowaniu leczniczym, ryzankizumab jest potencjalnie immunogeny. Wykrycie wytworzenia przeciwciał w znacznym stopniu zależy od czułości i swoistości zastosowanego testu.

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 większości pacjentów 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.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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: **jeszcze nie przydzielono**.

Mechanizm działania

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu oceniano u 2 109 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w czterech wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE i IMMVENT). 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).

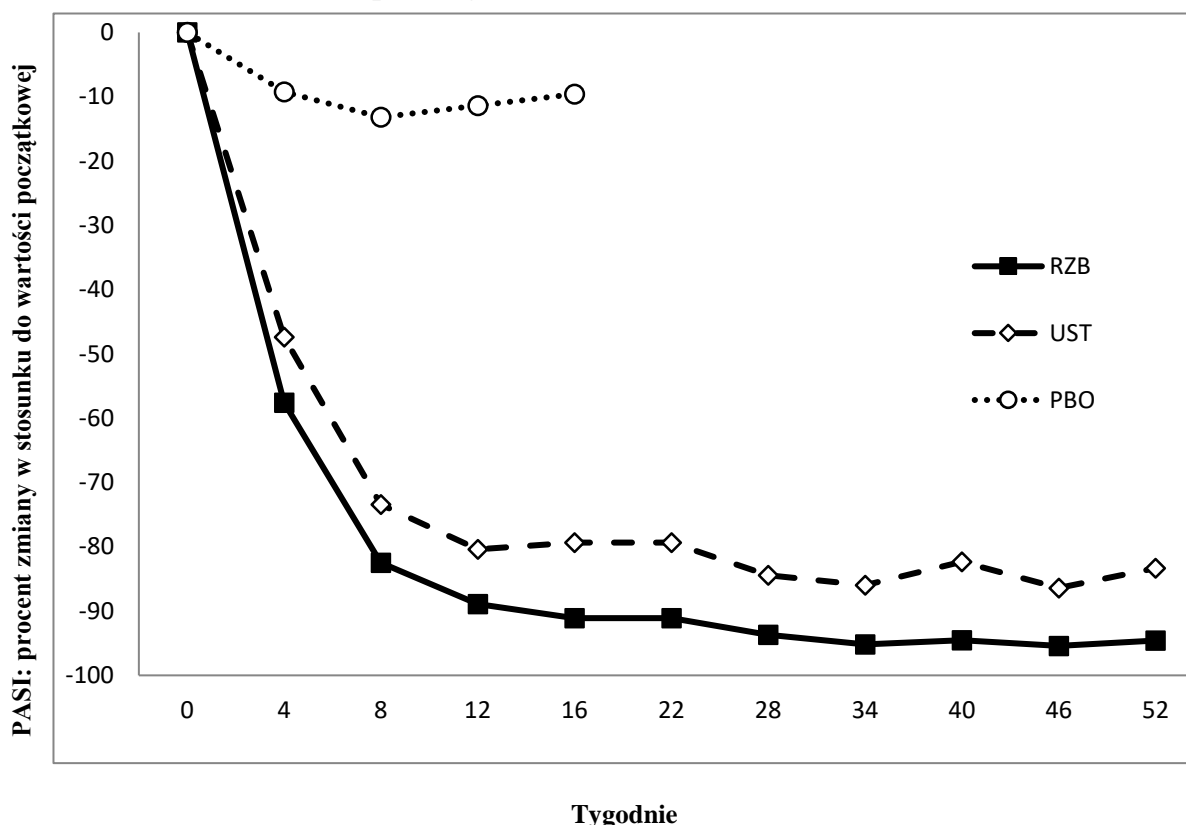
ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2

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. <i>Psoriasis Symptom Scale</i> , 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 PASI 100 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.

Profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu przy ekspozycji wynoszącej do 77 tygodni był zgodny z profilem obserwowanym w okresie do 16 tygodni.

IMMHANCE

Do badania IMMSTANCE 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 lub do grupy, w której odstawiono leczenie.

W 16. tygodniu, ryzankizumab wykazywał 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%).

Z 31 uczestników badania IMMSTANCE 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 kontrolnym, gdy otrzymywali ryzankizumab.

Spośród uczestników badania IMMSTANCE 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 do 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 do 2,2% (5/225) osób, powtórnie randomizowanych i przydzielonych do grupy, w której odstawiono leczenie ryzankizumabem.

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		

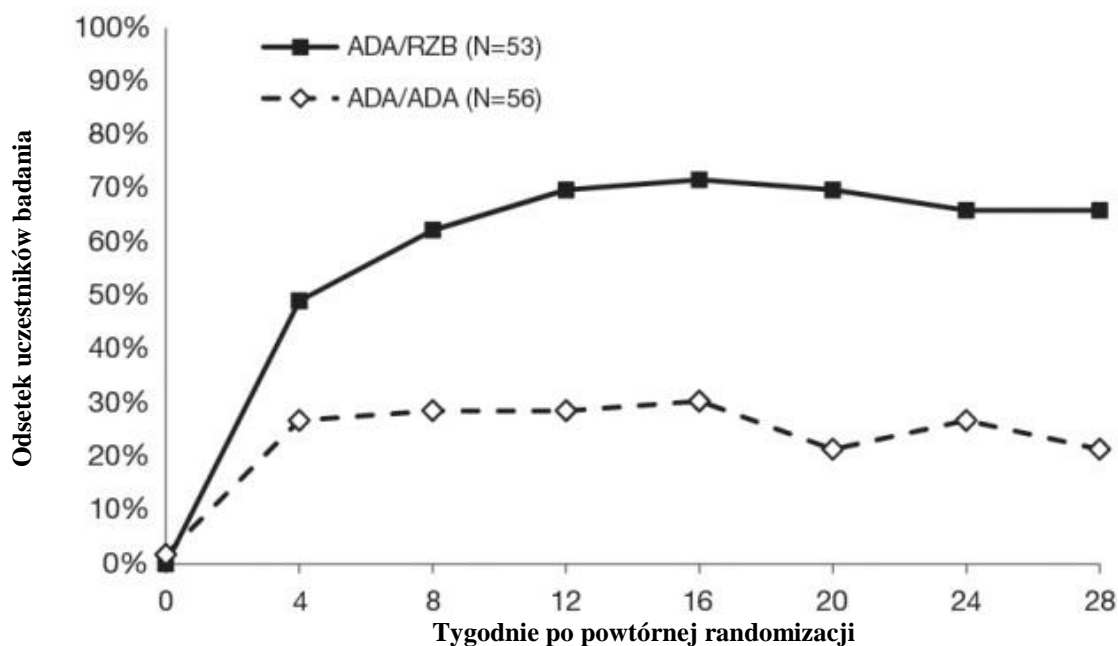
U pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 50 do $<$ PASI 90 stosując adalimumab i zostali powtórnie randomizowani, różnice w odsetkach odpowiedzi PASI 90 między pacjentami, którzy zmienili leczenie na ryzankizumab, a kontynuującymi leczenie adalimumabem stwierdzono 4 tygodnie po powtórnej 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 pacjentów, którzy zmienili leczenie z adalimumabu na ryzankizumab bez okresu wypłukiwania, profil bezpieczeństwa stosowania ryzankizumabu był podobny jak u pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie ryzankizumabu po okresie wypłukania każdego przyjmowanego wcześniej leku o działaniu ogólnym.

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 (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 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.

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 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 nieliniowość

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 podskórnym.

Interakcje z lekami

U pacjentów z łuszczycą plackowatą przeprowadzono badanie interakcji leków, 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 lekami z udziałem tych enzymów.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że na ekspozycję na ryzankizumab nie wpływają podawane równocześnie leki (metformina, atorwastatyna, lizynopryl, amlodypina, ibuprofen, acetylosalicylany i lewotyroksyna) przyjmowane przez niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą podczas badań klinicznych.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki ryzankizumabu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 2234 pacjentów z łuszczycą plackowatą otrzymujących ryzankizumab, 243 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 24 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 zaburzenia 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.

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. W klinicznym badaniu farmakokinetyki nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w ekspozycji na ryzankizumab u chińskich i japońskich uczestników badania w porównaniu do uczestników rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym badania bezpieczeństwa farmakologicznego oraz badanie toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa przeprowadzone na małpach *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

Disodu bursztynian sześciowodny
Kwas bursztynowy
Sorbitol
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać 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 ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym (pudełku tekturowym) w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka ze szkła ze stałą igłą z nasadką osłaniającą oraz z automatycznym zabezpieczeniem igły. Każda ampułko-strzykawka zawiera 75 mg ryzankizumabu w 0,83 ml.

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

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

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-strzykawkę z pudełka tekturowego.

Przed podaniem należy dokładnie obejrzeć każdą ampułko-strzykawkę. Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego. 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.

Aby podać pełną dawkę 150 mg, należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampułko-strzykawkę. Szczegółowe instrukcje użycia leku znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Każda ampułko-strzykawka przeznaczona jest 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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