

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenebilmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SKYRİZİ 360 mg/2,4 mL SC Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kartuş
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kartuş 2,4 mL çözelti içerisinde 360 mg risankizumab içerir.

Risankizumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin Hamsteri over hücrelerinde üretilen hümanize immünoglobülin G1 (IgG1) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Her bir flakonda;

Sodyum asetat trihidrat 1,24 mg/mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş.

Renksiz ila sarı renkli, berrak ila hafif opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Crohn Hastalığı

SKYRİZİ, konvansiyonel veya bir biyolojik tedaviye yetersiz yanıt veren, yanıt vermeyi bırakan veya bu tedavilere intoleransı olan, orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Ülseratif Kolit

SKYRİZİ, konvansiyonel, biyolojik veya JAK inhibitörü tedavisine yetersiz yanıt veren, yanıt vermeyi bırakan veya bu tedavilere intoleransı olan, orta ila şiddetli aktif ülseratif kolitli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tıbbi ürün, SKYRİZİ'nin endike olduğu durumların teşhisi ve tedavisinde uzman bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanıma yöneliktir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:Crohn Hastalığı

Önerilen doz, 0. hafta, 4. hafta ve 8. haftada intravenöz infüzyon ile 600 mg, ardından 12. haftada ve sonrasında her 8 haftada bir subkutan enjeksiyon ile 360 mg'dır. 24. haftaya kadar terapötik fayda görülmeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Başlangıç intravenöz doz rejiminin pozolojisi için, SKYRİZİ 600 mg/10 mL IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre'nin Kısa Ürün Bilgisinde Bölüm 4.2'ye bakınız.

Ülseratif kolit

Önerilen indüksiyon dozu, 0. hafta, 4. hafta ve 8. haftada intravenöz (IV) infüzyon ile uygulanan 1.200 mg'dır. 12. haftadan başlayarak ve sonrasında her 8 haftada bir,

- İndüksiyon tedavisinden sonra hastalık aktivitesinde yeterli yanıt alan hastalar için, 180 mg'lık subkutan enjeksiyon idame dozu önerilmektedir.
- İndüksiyon tedavisinden sonra hastalık aktivitesinde yeterli yanıt alamayan hastalar için, 360 mg'lık subkutan enjeksiyon idame dozu önerilmektedir.

24. haftaya kadar terapötik fayda görülmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Terapötik faydaları sürdürmek için etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Başlangıç intravenöz doz rejiminin pozolojisi için, SKYRİZİ 600 mg mg/10 mL IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre'nin Kısa Ürün Bilgisinde Bölüm 4.2'ye bakınız.

Unutulan doz

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

Uygulama şekli:

SKYRİZİ, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Enjeksiyon, uyluk veya karın bölgesine yapılmalıdır. SKYRİZİ, cildin hassas, morarmış, kızarmış, sertleşmiş veya zarar görmüş olduğu bölgelere enjekte edilmemelidir.

Hastalar, vücut üzerine takılan enjektör ile subkutan enjeksiyon tekniği konusunda eğitim aldıktan sonra SKYRİZİ'yi kendileri enjekte edebilirler. Uygulama öncesinde hastaların Kullanma Talimatında verilen kullanma yönergelerini okumaları gerekmektedir.

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

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin SKYRİZİ'nin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlı özel çalışma yapılmamıştır. Genel olarak, bu rahatsızlıkların monoklonal antikorların farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olması beklenmemektedir ve doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

SKYRİZİ'nin 18 yaş altı hastalarda Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir. (bkz. bölüm 5.2).

65 yaş ve üzeri hastalar için sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Aşırı kilolu hastalar:

Doz ayarlaması gerekli değildir. (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

SKYRİZİ aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de liste halinde verilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı 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 öyküsü 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 ya da akut enfeksiyon belirtileri veya semptomları ortaya çıkarsa tıbbi yardım almak üzere yönlendirilmelidir. Eğer bir hastada böyle bir enfeksiyon gelişirse veya enfeksiyon için standart tedaviye yanıt vermiyorsa, hasta yakından izlenmeli ve enfeksiyon geçene kadar risankizumab uygulanmamalıdır.

Tüberküloz

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

Aşılama

Risankizumab tedavisine başlamadan önce, güncel aşılama rehberlerine göre tüm uygun aşılamaların tamamlanması düşünülmelidir. Eğer bir hastaya canlı aşı yapıldıysa (viral veya bakteriyel), risankizumab tedavisine başlamadan önce en az 4 hafta beklemesi önerilir. Risankizumab ile tedavi edilen hastalara, tedavi sırasında ve tedavi sonrası en az 21 hafta boyunca canlı aşular uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Hipersensitivite

Ciddi bir hipersensitivite reaksiyonu, anafilaksi dahil, meydana gelirse, risankizumab uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Sodyum içeriği

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Eş zamanlı immünoşüpresif tedavi

Biyolojikler dahil olmak üzere immünoşüpresanlarla kombine risankizumabın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Etkileşimler

Plak psöriyazis, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmaları, risankizumabın tekrarlanan uygulamasının sitokrom P450 (CYP) hassas prob sübstratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılmıştır. Risankizumab tedavisi sonrası kafein (CYP1A2 sübstratı), varfarin (CYP2C9 sübstratı), omeprazol (CYP2C19 sübstratı), metoprolol (CYP2D6 sübstratı) ve midazolam (CYP3A sübstratı) maruziyetleri, risankizumab tedavisi öncesine kıyasla benzer bulunmuş, bu da bu enzimler aracılığıyla klinik olarak anlamlı etkileşimlerin olmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Klinik çalışmalar sırasında popülasyon farmakokinetik analizleri, plak psöriyazisli bazı gönüllülerin eş zamanlı kullandıkları tıbbi ürünlerin risankizumab maruziyetini etkilemediğini göstermiştir. Crohn hastalığı veya ülseratif kolitte popülasyon farmakokinetik analizlere dayanarak, eşzamanlı tıbbi ürünlerin benzer şekilde etkisiz olduğu gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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 tedavi sonrası 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. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir. Önlem amaçlı olarak hamile kadınlarda risankizumab kullanımından kaçınılması tercih edilebilir.

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).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Risankizumab araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (%15,6 Crohn hastalığında ve %26,2 ülseratif kolitte).

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

İstenmeyen etkiler, aşağıda organ sistem sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), seyrek ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) veya çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların listesi

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

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

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

^cŞunları içerir: baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı, sinüzit baş ağrısı

^dŞunları içerir: yorgunluk, asteni, halsizlik

^eŞunları içerir: enjeksiyon yerinde morarma, eritem, hematoma, hemoraj, tahriş, ağrı, kaşıntı, reaksiyon, şişlik, sertleşme, aşırı duyarlılık, nodül, döküntü, ürtiker, veziküller, sıcaklık; infüzyon yerinde eritem, ekstrapozasyon, reaksiyon, şişlik

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Psöriyazis

Enfeksiyonlar

Tüm psöriyazis programı boyunca, risankizumaba uzun süreli maruz kalma dahil, enfeksiyon oranı yılda 100 gönüllü başına 75,5 vakadır. Vakaların çoğunluğu ciddi olmayan ve hafif ila orta derecede şiddetli olmuş ve risankizumabın sonlandırılmasına yol açmamıştır. Ciddi enfeksiyon oranı yılda 100 gönüllü başına 1,7 vakadır (bkz. Bölüm 4.4).

Crohn Hastalığı

Genel olarak, Crohn hastalığı olan ve risankizumab ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen güvenlilik profili, farklı endikasyonlarda tedavi edilen hastalarda gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Enfeksiyonlar

12 haftalık indüksiyon çalışmalarından elde edilen havuzlanmış verilerde, risankizumab 600 mg intravenöz ile tedavi edilen gönüllülerde enfeksiyon oranı yılda 100 gönüllü başına 83,3 vaka iken, plasebo alanlarda bu oran yılda 100 gönüllü başına 117,7 vakadır. Ciddi enfeksiyon oranı, risankizumab 600 mg intravenöz ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 3,4 vaka iken, plasebo alanlarda bu oran yılda 100 gönüllü başına 16,7 vakadır (bkz. Bölüm 4.4).

52 haftalık idame çalışmasında, risankizumab indüksiyon tedavisi sonrası risankizumab 360 mg subkutan ile tedavi edilen gönüllülerde enfeksiyon oranı yılda 100 gönüllü başına 57,7 vaka iken, risankizumab indüksiyon tedavisi sonrası plasebo alan gönüllülerde bu oran yılda 100 gönüllü başına 76 vakadır. Ciddi enfeksiyon oranı, risankizumab indüksiyon tedavisi sonrası risankizumab 360 mg subkutan ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllüde 6 vaka iken, risankizumab indüksiyon tedavisi sonrası plasebo alan gönüllülerde bu oran yılda 100 gönüllü başına 5 vakadır (bkz. Bölüm 4.4).

Ülseratif kolit

Ülseratif kolit tedavisi gören hastalarda risankizumab ile tedavi edildiklerinde gözlemlenen güvenlilik profili, farklı endikasyonlarda tedavi edilen hastalarda gözlemlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Enfeksiyonlar

12 haftalık indüksiyon çalışmasından elde edilen havuzlanmış verilerdeki enfeksiyon oranı, risankizumab 1.200 mg intravenöz ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 78,3 vaka iken, plasebo ile tedavi edilenlerde yılda 100 gönüllü başına 74,2 vakadır. Ciddi enfeksiyon oranı, risankizumab 1.200 mg intravenöz ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 3 vaka iken, plasebo ile tedavi edilenlerde yılda 100 gönüllü başına 5,4 vakadır (bkz. Bölüm 4.4).

52 haftalık idame çalışmasında, risankizumab 180 mg subkutan ile tedavi edilen gönüllülerde enfeksiyon oranı yılda 100 gönüllü başına 67,4 vaka, risankizumab 360 mg subkutan ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 56,5 vaka olarak kaydedilmiştir. Bu oranlar, risankizumab indüksiyon tedavisinin ardından plasebo alan gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 64,6 vaka ile karşılaştırılmıştır. Ciddi enfeksiyon oranı, risankizumab 180 mg subkutan ile tedavi

edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 1,1 vaka, risankizumab 360 mg subkutan ile tedavi edilen gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 0,6 vaka olarak kaydedilmiştir. Bu oranlar, risankizumab indüksiyon tedavisinin ardından plasebo alan gönüllülerde yılda 100 gönüllü başına 2,3 vaka ile karşılaştırılmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenite

Crohn hastalığı olan ve risankizumab ile önerilen intravenöz indüksiyon ve subkutan idame dozlarında 64 haftaya kadar CD klinik çalışmalarında tedavi edilen gönüllülerde, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan ilaca karşı antikorlar ve nötralize edici antikorlar sırasıyla %3,4 (2/58) ve %0 (0/58) oranında tespit edilmiştir.

Ülseratif kolitli gönüllülerde, risankizumab ile önerilen intravenöz indüksiyon ve subkutan idame dozlarında (180 mg veya 360 mg) 64 haftaya kadar ülseratif kolit klinik çalışmalarında tedavi edilenlerde, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan ilaca karşı antikorlar ve nötralize edici antikorlar 180 mg SC dozu için %8,9 (8/90) ve %6,7 (6/90), 360 mg SC dozu için ise %4,4 (4/91) ve %2,2 (2/91) oranında tespit edilmiştir.

Risankizumaba karşı antikorlar dahil nötralize edici antikorlar, klinik yanıt veya güvenilirlikte değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri gönüllülerde 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 (TÜFAM)'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 birimi ile yüksek afiniteyle seçici olarak bağlanan ve IL-23 reseptör kompleksi ile etkileşimi inhibe eden hümanize immünoşüpresan G1 (IgG1) monoklonal antikorudur. IL-23, inflamatuvar ve immün yanıtlara katılan bir sitokindir. Risankizumab, IL-23'ün reseptörüne bağlanmasını bloke ederek, IL-23 bağımlı hücre sinyali ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder.

Farmakodinamik Etkiler

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

Crohn hastalığı olan gönüllüler üzerinde yapılan Faz 2 çalışmasında, IL-23/Th17 eksenini ile ilişkilendirilen genlerin ifadesi, risankizumabın birden fazla dozu sonrasında bağırsak dokusunda azalmıştır. Faz 3 başlangıç çalışmalarında Crohn hastalarında birden fazla doz sonrası dışkı kalprotektini (FCP), serum C reaktif proteini (CRP) ve IL-22'de de azalmalar gözlemlenmiştir. FCP, CRP ve serum IL-22'deki azalmalar, idame çalışmasının 52. haftasına kadar sürdürülmüştür.

Ülseratif kolitli gönüllüler üzerinde yapılan bir Faz 2b/3 çalışmasında, başlangıç noktasına göre inflamatuvar biyobelirteçler FCP ve CRP'de ve IL-23 yolu ile ilişkilendirilen biyobelirteç serum IL-22'de, indüksiyon çalışmasının 12. haftasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir. FCP, CRP ve serum IL-22'deki azalmalar, idame çalışmasının 52. haftasına kadar sürdürülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Crohn hastalığı

Risankizumabın etkililiği ve güvenliliği, orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan 1.419 gönüllü üzerinde, çok merkezli 3 klinik çalışma , randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Katılan gönüllüler, darlık bileşeni hariç tutularak ve bir merkezi inceleyici tarafından onaylanan Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) 220 ile 450 arasında, ortalama günlük dışkılama sıklığı (SF) ≥ 4 ve/veya ortalama günlük karın ağrısı skoru

(APS) ≥ 2 ve Crohn hastalığı için Basit Endoskopik Skoru (SES-CD) ≥ 6 , veya izole ileal hastalık için ≥ 4 olan 16 yaş ve üzeri gönüllülerdir.

İki tane 12 haftalık intravenöz indüksiyon çalışması (ADVANCE ve MOTIVATE) yapılmış, bu çalışmalar 12. haftada SF/APS klinik yanıtı (SF'de \geq %30 azalma ve/veya APS'de \geq %30 azalma ve her ikisi de başlangıçtan daha kötü olmayan) elde edemeyen gönüllüler için 12 haftalık bir uzatma dönemi içermiştir. ADVANCE ve MOTIVATE, intravenöz indüksiyon tedavisine SF/APS klinik yanıt gösteren gönüllülerde, subkutan idame tedavisini 52 haftalık randomize bırakma çalışması (FORTIFY) ile devam etmiş ve en az 64 haftalık tedaviyi temsil etmiştir.

ADVANCE ve MOTIVATE

ADVANCE ve MOTIVATE çalışmalarında, gönüllüler risankizumabı 0. hafta, 4. hafta ve 8. haftada 600 mg (önerilen doz), 1.200 mg veya plasebo olarak alacak şekilde randomize edilmiştir.

ADVANCE çalışmasında, %58 (491/850) gönüllüde daha önceki bir veya birden fazla biyolojik tedavi başarısız olmuş veya bu tedavilere karşı intolerans gelişmiştir (önceki biyolojik başarısızlık), ve %42'sinde (359/850) biyolojik tedavilere değil ancak konvansiyonel tedaviler başarısız olmuş veya bu tedavilere karşı intolerans gelişmiştir (önceki biyolojik başarısızlık olmadan). ADVANCE çalışmasında, önceki biyolojik başarısızlığı olmayan gönüllüler arasında, (%87) 314/359 biyolojik tedaviye naifken, kalan %13'ü bir biyolojik tedavi almış ancak asla başarısız olmamış veya intolerans göstermemiştir. MOTIVATE'teki tüm hastalarda önceki biyolojik tedaviye başarısızlık mevcuttur.

Her iki çalışmada da, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin daha büyük bir oranı, plaseboya kıyasla 12. haftada klinik remisyon ve 12. haftada endoskopik yanıt olmak üzere eş-primer sonlanım noktalarına ulaşmıştır. Risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde gelişmiş SF/APS klinik yanıtı ve klinik remisyon, 4. haftada erken bir zamanda anlamlı olmuştur ve 12. haftaya kadar iyileşmeye devam etmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. ADVANCE ve MOTIVATE'de Etkililik Sonuçları

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Plasebo IV (N=175) %	Risankizumab 600 mg IV (N=336) %	Tedavi Farkı ^d (%95 GA)	Plasebo IV (N=187) %	Risankizumab 600 mg IV (N=191) %	Tedavi Farkı ^d (%95 GA)
Eş-primer Sonlanım Noktaları						
12. haftada Klinik Remisyon^e	22%	43%	22% [%14, %30] ^a	19%	35%	15% [%6, %24] ^b
12. haftada Endoskopik Yanıt^f	12%	40%	28% [%21, %35] ^a	11%	29%	18% [%10, %25] ^a
Ek Sonlanım Noktaları						
4. haftada Gelişmiş SF/APS Klinik	31%	46%	15% [%6, %23] ^b	32%	45%	14% [%4, %23] ^c
12. haftada gelişmiş SF/APS klinik	42%	63%	21% [%12, %30] ^a	39%	62%	23% [%13, %33] ^a
4. haftada CDAI <150	10%	18%	8% [%1, %14] ^c	11%	21%	10% [%2, %17] ^c
12. haftada CDAI <150	25%	45%	21% [%12, %29] ^a	20%	42%	22% [%13, %31] ^a
12. haftada Mukozal iyileşme^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [%8, %19] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [%4, %15] ^b
12. haftada Endoskopik remisyonⁱ	9%	24%	15% [%9, %21] ^a	4%	19%	15% [%9, %21] ^a
<p>^a Risankizumab ile plasebo karşılaştırması için çoklu kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).</p> <p>^b Risankizumab ile plasebo karşılaştırması için çoklu kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01).</p> <p>^c Risankizumab ile plasebo karşılaştırması nominal p ≤ 0,05.</p> <p>^d Ayarlanmış tedavi farkı.</p> <p>^e SF/APS'ye dayanarak klinik remisyon: ortalama günlük SF ≤2,8 ve başlangıçtan daha kötü değil ve ortalama günlük AP skoru ≤1 ve başlangıçtan daha kötü değil.</p> <p>^f Endoskopik yanıt: başlangıca göre SES-CD'de %50'den fazla azalma, veya izole ileal hastalığı olan gönüllülerde başlangıç skoru 4 olanlar için en az 2 puanlık bir azalma.</p> <p>^g Geliştirilmiş SF/APS klinik yanıtı: ortalama günlük SF'de ≥%60 azalma ve/veya ortalama günlük AP skorunda ≥%35 azalma ve her ikisi de başlangıçtan daha kötü değil, ve/veya klinik remisyon.</p> <p>^h Mukozal iyileşme: Başlangıçta ≥1 alt skoru olan gönüllülerde SES-CD ülserli yüzey alt skoru 0.</p> <p>ⁱ Endoskopik remisyon: SES-CD ≤4 ve Başlangıca göre en az 2 puanlık bir azalma ve hiçbir bireysel değişimde 1'den büyük alt skor yok.</p>						

12. haftada, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla daha yüksek bir oranı, başlangıç CDAI'sinde en az 100 puanlık bir azalma elde etmiştir (ADVANCE, risankizumab = %60, plasebo = %37, $p<0,001$; MOTIVATE, risankizumab = %60, plasebo = %30, $p<0,001$).

12. haftada, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla daha yüksek bir oranı, 12. haftada hem gelişmiş SF/APS klinik yanıtını hem de endoskopik yanıtı elde etmiştir (ADVANCE, risankizumab = %31, plasebo = %8, $p<0,001$; MOTIVATE, risankizumab = %21, plasebo = %7, $p<0,001$).

Eş-primer sonlanım noktaları için sonuçlar, önceden biyolojik başarısızlık yaşayan ve yaşamayan gönüllülerin alt grupları için (çarpana izin vermeden) Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. ADVANCE'de önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olan ve olmayan gönüllülerin

	ADVANCE		
	Plasebo IV	Risankizumab 600 mg	Tedavi farkı (%95 GA)
SF/AP Skoru başına klinik remisyon			
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olanlar	%23 (N=97)	%41 (N=195)	%18 [%7, %29]
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olmayanlar	%21 (N=78)	%48 (N=141)	%27[%15, %39]
Endoskopik yanıt			
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olanlar	%11 (N=97)	%33 (N=195)	%21[%12, %31]
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olmayanlar	%13 (N=78)	%50 (N=141)	%38[%27, %49]

ADVANCE çalışmasında, önceki biyolojik başarısızlık olan ve olmayan tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla daha büyük bir oranı $CDAI<150$ 'ye ulaşmıştır (Önceki biyolojik başarısızlık olanlarda, risankizumab =%42, plasebo=%26; Önceki biyolojik başarısızlık olmayanlarda, risankizumab =%49, plasebo=%23).

CD ile ilişkili hastaneye yatışlar

12. haftaya kadar CD ile ilişkili hastaneye yatış oranları, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla daha düşük olmuştur (ADVANCE, risankizumab =%3, plasebo=%12, $p<0,001$; MOTIVATE, risankizumab =%3, plasebo=%11, $p\leq 0,01$).

FORTIFY

FORTIFY idame çalışması, ADVANCE ve MOTIVATE çalışmalarında risankizumab intravenöz (IV) indüksiyon tedavisine 12 hafta boyunca SF/APS klinik yanıt veren 462 gönüllüyü değerlendirmiştir. Gönüllüler, her 8 haftada bir subkutan olarak (SC) 360 mg risankizumab idame dozu (önerilen doz) veya 180 mg SC risankizumab almaya devam etmek

ya da risankizumab indüksiyon tedavisini bırakıp her 8 haftada bir 52 haftaya kadar plasebo SC almak üzere randomize edilmiştir.

Eş-primer sonlanım noktaları, 52. haftada klinik remisyon ve 52. haftada endoskopik yanıt olmuştur. Eş-primer sonlanım noktaları ayrıca daha önce biyolojik başarısızlık yaşayan ve yaşamayan gönüllülerde de ölçülmüştür (Tablo 4'e bakınız).

Tablo 4. FORTIFY'de 52. haftada (başlangıç dozundan itibaren 64 hafta) etkililik sonuçları

	FORTIFY		
	Risankizumab IV başlangıç/ Plasebo SC ^f (N=164) %	Risankizumab IV başlangıç/ Risankizumab 360 mg SC	Tedavi farkı (%95 GA)
Eş-primer Sonlanım Noktaları			
Klinik Remisyon	40%	52%	%15 [5%, 25%] ^{a,g}
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olanlar	%34 (N=123)	%48 (N=102)	%14 [1%,27%]
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olmayanlar	%56 (N=41)	%62 (N=39)	%5 [-16%,27%]
Endoskopik Yanıt	22%	47%	%28 [19%, 37%] ^{b,g}
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olanlar	%20 (N=123)	%44 (N=102)	%23 [11%, 35%]
Önceden biyolojik tedavi başarısızlığı olmayanlar	%27 (N=41)	%54 (N=39)	%27 [6%, 48%]
Ek Sonlanım Noktaları			
Gelişmiş SF/APS Klinik Yanıtı	49%	59%	%13 [2%, 23%] ^{e,g}
Klinik Remisyonun İdamesi	(N = 91) 51%	(N = 72) 69%	%21 [%6, %35] ^{d,g}
Endoskopik remisyon	13%	39%	%28 [%20, %37] ^{c,g}
Mukozal iyileşme	(N = 162) 10%	(N = 141) 31%	%22 [%14, %30] ^{c,g}

^a Risankizumab ile plasebo karşılaştırması için çoklu kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,01$).

^b Risankizumab ile plasebo karşılaştırması için çoklu kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).

^c Genel tip I hata kontrolü olmadan risankizumab ile plasebo karşılaştırması Nominal $p < 0,001$.

^d Genel tip I hata kontrolü olmadan risankizumab ile plasebo karşılaştırması Nominal $p \leq 0,01$.

^e Genel tip I hata kontrolü olmadan risankizumab ile plasebo karşılaştırması Nominal $p \leq 0,05$.

^f Yalnızca başlangıç grubu, risankizumab indüksiyon tedavisine klinik yanıt gösteren gönüllülerden oluşmuş ve idame çalışmasında plasebo almak üzere randomize edilmiştir (FORTIFY).

^g Ayarlanmış tedavi farkı.

^h Klinik remisyonun idamesi: 0. haftada klinik remisyonunda olan gönüllülerde 52. haftada klinik remisyon.

Derin remisyon (klinik remisyon ve endoskopik remisyon) 52. haftada, risankizumab IV/risankizumab SC ile tedavi edilen gönüllülerde, risankizumab IV/plasebo SC alan gönüllülere kıyasla daha yüksek oranlarda gözlemlenmiştir (%28'e karşı %10, sırasıyla, nominal $p < 0,001$).

52. haftada, risankizumab IV/risankizumab SC ile tedavi edilen gönüllülerin daha yüksek bir oranı, risankizumab IV/plasebo SC'ye kıyasla CDAI < 150'ye ulaşmıştır (%52'ye karşı %41, sırasıyla, nominal $p \leq 0,01$). Risankizumab IV/risankizumab SC ile tedavi edilen gönüllülerin daha yüksek bir oranı, risankizumab IV/plasebo SC ile tedavi edilen gönüllülere kıyasla, başlangıç CDAI puanında en az 100 puanlık bir azalma sağlamıştır (%62'ye karşı %48, sırasıyla, nominal $p \leq 0,01$).

ADVANCE ve MOTIVATE çalışmalarında risankizumab indüksiyon tedavisinden 12 hafta sonra SF/APS klinik yanıtı gösteremeyen 91 gönüllü, 12. ve 20. haftalarda risankizumabın subkutan 360 mg dozunu almıştır. Bu gönüllülerin %64'ü (58/91), 24. haftada SF/APS klinik yanıtı elde etmiş; SF/APS klinik yanıtı sağlayan gönüllülerin 33'ü FORTIFY çalışmasına katılmış ve 52 haftaya kadar her 8 haftada bir risankizumab 360 mg SC almaya devam etmiştir. Bu gönüllüler arasında, 52. haftada %55'i (18/33) klinik remisyon ve %45'i (15/33) endoskopik yanıt elde etmiştir .

FORTIFY sırasında, 30 gönüllü risankizumab 360 mg SC tedavisine yanıtı kaybetmiş ve risankizumab ile kurtarma tedavisi almıştır (1200 mg intravenöz tek doz, ardından her 8 haftada 360 mg SC). Bu gönüllülerin %57'si (17/30) 52. haftada SF/APS klinik yanıtı elde etmiştir. Ayrıca, gönüllülerin %20'si (6/30) ve %34'ü (10/29) sırasıyla 52. haftada klinik remisyon ve endoskopik yanıt elde etmiştir.

Sağlıkla ilişkili ve yaşam kalitesi sonuçları

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ) ve 36-Madde Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36) ile değerlendirilmiştir. Yorgunlukta iyileşme, Kronik Hastalık Tedavisi Yorgunluk Değerlendirme Fonksiyonu (FACIT-Yorgunluk) ölçeği ile değerlendirilmiştir. İş verimliliği, İş Verimliliği ve Aktivite Engelliliği CD (WPAI-CD) Anketi ile değerlendirilmiştir.

ADVANCE ve MOTIVATE'ın 12. haftasında, risankizumab ile tedavi edilen gönüllüler, plaseboya kıyasla başlangıçtaki IBDQ toplam puanında, tüm IBDQ alan puanlarında (bağırsak semptomları, sistemik işlev, duygusal işlev ve sosyal işlev), SF-36 Fiziksel ve Zihinsel Bileşen Özet Puanı, FACIT-Yorgunluk ve WPAI-CD'de klinik olarak anlamlı iyileşmeler elde etmiştir. WPAI-CD için, ADVANCE'de çalışma sırasındaki engellilik, genel iş engelliliği ve aktivite engelliliğinde, MOTIVATE'de ise aktivite engelliliğinde daha fazla azalma gözlemlenmiştir. Bu iyileşmeler, FORTIFY'de 52. haftaya kadar risankizumab IV/risankizumab SC ile tedavi edilen gönüllülerde korunmuştur.

Ülseratif kolit

Risankizumabın etkililiği ve güvenliliği, orta ila şiddetli aktif ülseratif kolitli gönüllülerde çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Katılan gönüllüler, merkezi inceleme ile doğrulanmış, modifiye Mayo Skoru (mMS) 5 ile 9 arasında (Mayo skorlama sistemi kullanılarak, Doktorun Genel Değerlendirmesi hariç tutularak) olan ve tarama endoskopisinde endoskopik alt skoru (ES) 2 veya 3 olan, ≥ 18 ile ≤ 80 yaş arası gönüllülerdir.

12 haftalık intravenöz indüksiyon çalışması (INSPIRE), 12. haftada klinik yanıt [başlangıçtaki mMS'den ≥ 2 puan ve başlangıçtaki değerden $\geq \%30$ azalma, ve rektal kanama alt skorunda (RBS) ≥ 1 azalma veya mutlak RBS ≤ 1] elde edemeyen gönüllüler için 12 haftalık bir uzatma dönemi içermiştir. INSPIRE, 12 haftalık risankizumab intravenöz indüksiyon tedavisine klinik yanıt gösteren gönüllülerde, subkutan idame tedavisini 52 haftalık randomize bırakma çalışması (COMMAND) ile devam etmiş ve en az 64 haftalık tedaviyi temsil etmiştir.

INSPIRE

INSPIRE çalışmasında, 975 gönüllü randomize edilmiş ve 0., 4. ve 8. haftalarda risankizumab 1.200 mg veya plasebo almıştır.

INSPIRE'da, gönüllülerin %52'si (503/975) bir veya daha fazla biyolojik tedavi, JAK inhibitörleri ve/veya S1P reseptör modülatörlerinde başarısız olmuştur (yetersiz yanıt veya

intolerans). Bu 503 gönüllünün 488'i (%97) biyolojik tedavilerde, 90'ı (%18) JAK inhibitörlerinde başarısız olmuştur.

Katılan gönüllülerin stabil dozda oral kortikosteroidler (günde en fazla 20 mg prednizon veya eşdeğeri), immünomodülatörler ve aminosalisilatlar kullanmalarına izin verilmiştir. INSPIRE'da başlangıçta, gönüllülerin %36'sı kortikosteroid, %17'si immünomodülatör ve %73'ü aminosalisilat almıştır. Hastaların hastalık aktivitesi gönüllülerin %58'inde orta derecede (m MS ≤7) ve %42'sinde şiddetli (m MS >7) olmuştur.

INSPIRE'da, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin önemli bir oranı, mMS başında klinik remisyonun primer sonlanım noktasına (dışkı sıklığı alt skoru (SFS) ≤ 1, başlangıçtan daha fazla değil, RBS = 0 ve ES ≤ 1 frajilite kanıtı olmaksızın şekilde tanımlanmış) plaseboya kıyasla 12. haftada ulaşmıştır (Tablo 5). Primer sonlanım noktası ve ana sekonder sonlanım noktalarının sonuçları Tablo 5'te listelenmiştir.

Tablo 5. 12. Haftada INSPIRE'da Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	Plasebo IV (N=325) %	Risankizumab 1200 mg IV (N=650)	Tedavi Farkı (%95 GA)
Hastalık Aktivitesi ve Ülseratif Kolit Semptomları			
Klinik Remisyon ^{ab}	6%	20%	%14 _f [%10, %18]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%4 (N=170)	%11 (N=333)	7% [%3, %12]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%8 (N=155)	%30 (N=317)	21% [%15, %28]
Klinik yanıt ^c	36%	64%	%29 _f [%22, %35]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%31 (N=170)	%55 (N=333)	24% [%15, %33]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%41 (N=155)	%74 (N=317)	33% [%24, %42]
Endoskopik ve histolojik değerlendirme			
Mukozal iyileşme ^d	12%	37%	%24 _f [%19, %29]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%10 (N=170)	%26 (N=333)	16% [%9, %22]

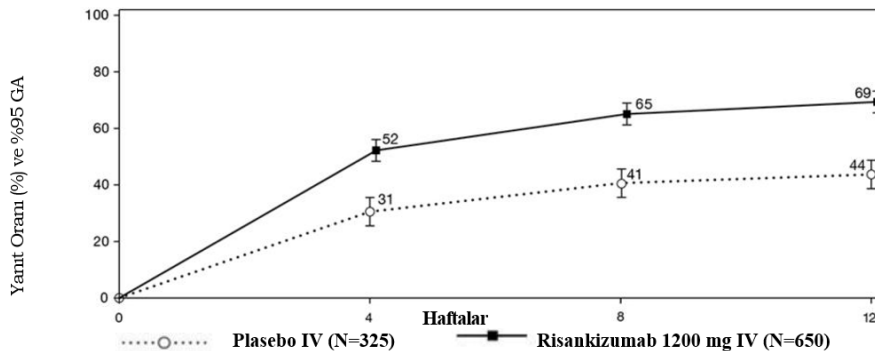
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	% 14 (N=155)	%48 (N=317)	33% [%26, %41]
Histolojik-endoskopik mukozal iyileşme ^e	8%	24%	% 17 ^f [% 12, % 21]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%7 (N=170)	% 16 (N=333)	9% [%3, %14]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%8 (N=155)	%33 (N=317)	25% [%18, %32]

a Primer sonlanım noktası
b mMS 'ye göre klinik remisyon: SFS \leq 1 ve başlangıçtan daha fazla olmayan, RBS = 0 ve ufulanabilirlik kanıtı olmaksızın ES \leq 1
c mMS 'ye göre klinik yanıt: Başlangıçtan itibaren \geq 2 puan ve \geq %30 azalma ve RBS'de \geq 1 azalma veya mutlak RBS \leq 1
d ES \leq 1 frajilite kanıtı olmaksızın
e ES \leq 1 ufulanabilirlik kanıtı olmaksızın ve Geboes skoru \leq 3.1 (kriptlerin $<$ %5'inde nütrofil infiltrasyonunu belirten, kript yıkımı ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu olmadığını gösteren)
f p $<$ 0,00001, düzeltilmiş tedavi farkı (%95 GA)

Klinik hastalık aktivitesi ve semptomlar

Parsiyel adapte Mayo skoru (paMS), SFS ve RBS'den oluşur. paMS'e göre klinik yanıt, Başlangıçtan itibaren \geq 1 puan ve \geq %30 azalma ve RBS'de \geq 1 azalma veya mutlak RBS \leq 1 olarak tanımlanır. INSPIRE'da zaman içinde paMS'e göre klinik yanıt sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Etkililikte hızlı bir başlangıç gözlenmiş olup, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla daha büyük bir oranı, 4. haftada erken bir zamanda klinik yanıt elde etmiştir (sırasıyla %52'ye karşı %31, p $<$ 0,00001).

Şekil 1. INSPIRE indüksiyon çalışmasında zamanla paMS'ye göre klinik yanıt elde eden gönüllülerin oranı



Risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde büyük bir oranında 12. haftada karın ağrısı (yüzde 36'ya karşı yüzde 26, sırasıyla, $p < 0,01$) ve bağırsak aciliyeti olmamıştır (yüzde 44'e karşı yüzde 28, sırasıyla, $p < 0,00001$).

Diğer Ülseratif Kolit semptomları

Haftalık fekal inkontinans episodlarının sayısı, 12. haftada risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (başlangıçtaki değişim risankizumab için = -3,8, plasebo için = -2,2, $p = 0,00003$).

Gece bağırsak hareketi olmayan gönüllülerin oranı, 12. haftada risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha fazla olmuştur (%67'ye karşı %43, sırasıyla, $p < 0,00001$).

Tenesmusu olmayan gönüllülerin oranı, 12. haftada risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olmuştur (%49'a karşı %30, sırasıyla, $p < 0,00001$).

Ülseratif kolit belirtileri nedeniyle haftalık olarak uyku kesintisine uğranan gün sayısı, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla 12. haftada önemli ölçüde azalmıştır (başlangıçtaki değişim risankizumab için = -2,5, plasebo için = -1,5, $p < 0,00001$).

Ülseratif Kolit ile ilişkili hastane yatışları

12. haftaya kadar ülseratif kolit ile ilişkili hastane yatış oranları, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerde plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha düşük olmuştur (%1'e karşı %6, sırasıyla, $p < 0,00001$).

12. haftada yanıt vermeyenlerde uzatılmış tedavi

INSPIRE çalışmasının 12. haftasında risankizumab indüksiyon tedavisine klinik yanıt göstermeyen toplam 141 gönüllü, 12. ve 20. haftalarda risankizumabın subkutan 180 mg veya 360 mg dozunu almıştır. 180 mg risankizumab SC alan 71 gönüllü ve 360 mg risankizumab SC alan 70 gönüllüden sırasıyla %56 ve %57'si, 24. haftada klinik yanıt elde etmiştir.

COMMAND

İdame çalışması COMMAND, INSPIRE çalışmasında 12 haftalık risankizumab IV indüksiyon tedavisinden sonra klinik yanıt gösteren 548 gönüllüyü değerlendirmiştir. Gönüllüler, her 8 haftada bir risankizumabın 180 mg SC veya 360 mg SC idame dozunu almak ya da risankizumab indüksiyon tedavisini bırakmak ve 52 haftaya kadar her 8 haftada bir plasebo SC almak üzere randomize edilmiştir.

COMMAND'da, gönüllülerin %75'i (411/548) başlangıçta bir veya daha fazla biyolojik tedaviye, JAK inhibitörlerine ve/veya S1P reseptör modülatörlerine başarısız olmuştur (yetersiz

yanıt veya intolerans). Bu 411 gönüllüden 407'si (%99) biyolojilere, 78'i (%19) JAK inhibitörlerine yanıt vermemiştir.

COMMAND çalışmasında, risankizumab 180 mg SC veya risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen yukarıdaki 548 gönüllülerin plaseboya kıyasla anlamlı derecede büyük bir kısmı, 52. haftada mMs 'ye göre klinik remisyon primer sonlanım noktasına ulaşmıştır (Tablo 6'ya bakınız). Primer sonlanım noktası ve ana sekonder sonlanım noktalarının sonuçları Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo 6. COMMAND'da 52. haftada (başlangıç dozundan itibaren 64 hafta sonra) etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	Risankizumab IV başlangıç/ Plasebo SC + (N=183) %	Risankizumab IV başlangıç/ Risankizumab 180 mg SC (N=179) %	Risankizumab IV başlangıç/ Risankizumab 360 mg SC (N=186) %	Tedavi Farkı (%97,5 GA) ++	
				Risankizumab IV başlangıç/ Risankizumab 180 mg SC	Risankizumab IV başlangıç/ Risankizumab 360 mg SC
Hastalık Aktivitesi ve Ülseratif Kolit Semptomları					
Klinik Remisyon ^{ab}	25%	40%	38%	%16 h [%6, %27]	%14 h [%4, %24]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%23 (N=138)	%37 (N=134)	%29 (N=139)	13% [%1, %26]	6% [%-6, %18]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%31 (N=45)	%51 (N=45)	%62 (N=47)	20% [%-3, %43]	31% [%8, %53]
Klinik remisyonun sürdürülmesi ^c	%40 (N=53)	%70 (N=44)	%50 (N=40)	%29 h [%7, %51]	%13 k [%-11, %36]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%37 (N=35)	%65 (N=26)	%44 (N=25)	28% [%0, %56]	7% [%-22, %36]

Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%44 (N=18)	%77 (N=18)	%60 (N=15)	33% [%-2, %67]	16% [%-23, %54]
Kortikosteroidsiz klinik remisyon^d	25%	40%	37%	%16 ^h [%6, %26]	%14 ^h [%3, %24]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%23 (N=138)	%36 (N=134)	%29 (N=139)	13% [%0, %25]	6% [%-6, %18]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%31 (N=45)	%51 (N=45)	%60 (N=47)	20% [%-3, %43]	28% [%6, %51]
Klinik yanıt^e	52%	68%	62%	%17 ⁱ [%6, %28]	%11 ^j [%0, %23]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%46 (N=138)	%63 (N=134)	%57 (N=139)	18% [%4, %31]	11% [%-2, %25]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%71 (N=45)	%82 (N=45)	%79 (N=47)	11% [%-9, %31]	8% [%-13, %28]
Endoskopik ve histolojik değerlendirme					
Mukozal iyileşme^f	32%	51%	48%	%20 ^h [%9, %31]	%17 ^h [%7, %28]

Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%30 (N=138)	%48 (N=134)	%39 (N=139)	17% [%4, %30]	8% [%-4, %21]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%36 (N=45)	%60 (N=45)	%76 (N=47)	24% [%1, %47]	41% [%19, %62]
Histolojik- endoskopik mukozal iyileşme g	23%	43%	42%	%20 _h [%10, %31]	%20 _h [%10, %30]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı ile	%22 (N=138)	%39 (N=134)	%33 (N=139)	17% [%5, %29]	11% [%-1, %23]
Biyolojik ve/veya JAK inhibitörü başarısızlığı olmadan	%29 (N=45)	%55 (N=45)	%69 (N=47)	26% [%3, %49]	40% [%19, %62]

+ Yalnızca başlangıç grubu, risankizumab indüksiyon tedavisine klinik yanıt veren gönüllülerden oluşmuş ve idame çalışmasında (COMMAND) plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

++ Genel tedavi farkı için düzeltilmiş fark.

a Primer sonlanım noktası

b mMS'ye göre Klinik remisyon: SFS ≤ 1 ve başlangıçtan daha büyük değil, RBS = 0 ve ES ≤ 1 ufalanabilirlik kanıtı olmaksızın

c İndüksiyon tedavisinin sonunda klinik remisyon elde eden gönüllüler arasında 52. Haftada mMS'ye göre Klinik remisyon

d 52. Haftada mMS'ye göre Klinik remisyon ve ≥ 90 gün kortikosteroid kullanımı olmaksızın

e mMS'ye göre Klinik yanıt: Başlangıçtan itibaren ≥ 2 puan ve $\geq \%30$ azalma, ve RBS'de ≥ 1 azalma veya mutlak RBS ≤ 1

f Frajilite kanıtı olmaksızın ES ≤ 1

g ES ≤ 1 , frajilite kanıtı olmaksızın ve Geboes skoru $\leq 3,1$ (kriptlerin $< \%5$ 'inde nötrofil infiltrasyonu belirten, kript yıkımı ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusu göstermeyen)

h Risankizumab ile plasebo karşılaştırmasında çapraz kontrol altında istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,01$).

i Nominal $p \leq 0,01$ risankizumab ile plasebo karşılaştırması

j Nominal $p \leq 0,05$ risankizumab ile plasebo karşılaştırması

k $p = 0,2234$

Klinik hastalık aktivitesi ve semptomlar

Risankizumab IV/plasebo ile karşılaştırıldığında risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerin anlamlı düzeyde büyük bir oranı, 52. haftada karın ağrısı (yüzde 47'ye karşı yüzde 30, sırasıyla, $p < 0,001$) ve bağırsak aciliyeti (yüzde 54'e karşı yüzde 31, sırasıyla, $p < 0,00001$) yaşamamıştır. Risankizumab IV/plasebo ile karşılaştırıldığında risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerin büyük bir oranı 52. haftada bağırsak aciliyeti (yüzde 49'a karşı yüzde 31, sırasıyla, $p < 0,001$) ve karın ağrısı (yüzde 38'e karşı yüzde 30, sırasıyla, $p = 0,0895$) yaşamamıştır.

Diğer Ülseratif Kolit semptomları

Risankizumab IV/plasebo ile karşılaştırıldığında, risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerde, 52. haftada gece bağırsak hareketleri olmayanların oranı daha yüksek (yüzde 42 ve yüzde 43'e karşı yüzde 30, sırasıyla, $p < 0,01$ ve $p < 0,001$) olmuştur.

Tenesmus olmayan gönüllülerin oranı, risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerde, risankizumab IV/plasebo ile karşılaştırıldığında 52. haftada daha yüksek (%37 ve %37'ye karşı sırasıyla %23, $p < 0,01$) olmuştur.

Ülseratif Kolit ile ilişkili hastane yatışları

52. haftaya kadar ülseratif kolit ile ilişkili hastane yatışlarının görülme sıklığı, risankizumab IV/plasebo ile karşılaştırıldığında risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerde sayısal olarak daha düşük olmuştur (100 gönüllü-yıl başına 0,6 ve 1,2'ye karşı 3,1, sırasıyla $p = 0,0949$ ve $p = 0,2531$).

Endoskopik ve histolojik değerlendirme

Endoskopik remisyon (mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi), ES'nin 0 olarak tanımlandığı durumdur. INSPIRE'in 12. haftasında, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin plaseboya kıyasla önemli bir oranı endoskopik remisyon elde etmiştir (%11'e karşı %3, sırasıyla, $p < 0,00001$). COMMAND'ın 52. haftasında, risankizumab IV/plaseboya kıyasla risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerin önemli bir oranı, endoskopik remisyon elde etmiştir (%23 ve %24'e karşı %15, sırasıyla, $p < 0,05$).

Derin mukozal iyileşme, ES'nin 0 ve Geboes skorunun < 2 olması (kriptlerde veya lamina propriada nötrofil bulunmaması, eozinofil artışı olmaması, kript yıkımı, erozyon, ülser veya granülasyon dokusu olmaması anlamına gelir) olarak tanımlandı. INSPIRE'in 12. haftasında, risankizumab ile tedavi edilen gönüllülerin oranı plaseboya kıyasla anlamlı bir düzeyde yüksek

bir oranı derin mukozal iyileşme sağlamıştır (%6'ya karşı %1, sırasıyla, $p < 0,00001$). COMMAND'ın 52. haftasında, risankizumab IV/plaseboya kıyasla risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerin sayısal olarak daha yüksek oranı derin mukozal iyileşme sağlamıştır (%13 ve %16'ya karşı %10, sırasıyla, $p = 0,2062$ ve $p = 0,0618$).

COMMAND çalışmasında, indüksiyon sonunda mukozal iyileşme sağlayan gönüllüler arasında risankizumab IV/plaseboya kıyasla, risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC ve risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ile tedavi edilen gönüllülerde mukozal iyileşmenin 52. haftada korunması ($ES \leq 1$ ufalanabilirlik olmaksızın) daha büyük bir oranda görülmüştür (%74 ve %54'e karşı %47, sırasıyla $p < 0,01$ ve $p = 0,5629$).

Kurtarma tedavisi

COMMAND çalışması sırasında, risankizumab SC tedavisine yanıtı kaybeden gönüllüler, risankizumab ile kurtarma tedavisi almıştır (tek bir IV başlangıç dozu, ardından her 8 haftada 360 mg SC). Bu gönüllüler arasında, risankizumab 180 mg SC ve risankizumab 360 mg SC tedavi grubunda, sırasıyla %85 (17/20) ve %74 (26/35) 52. haftada klinik yanıt elde edilmiştir. Ayrıca, mMS'ye göre klinik remisyon elde eden gönüllülerin oranı risankizumab 180 mg SC ve risankizumab 360 mg SC tedavi grubunda sırasıyla %24 (6/25) ve %35 (13/37), ve 52. haftada endoskopik iyileşme elde eden gönüllülerin oranı ise sırasıyla %38 (10/26) ve %45 (17/38) olmuştur.

24. Hafta Yanıt Verenler

Toplam 100 gönüllü, 12 haftalık indüksiyon tedavisinden sonra klinik yanıt göstermemiş, 12. ve 20. haftalarda risankizumabın subkutan 180 mg (N=56) veya 360 mg (N=44) dozunu almış, 24. haftada klinik yanıt göstermiş ve COMMAND çalışmasında 52 haftaya kadar her 8 haftada bir risankizumab 180 mg veya 360 mg SC almaya devam etmiştir. Bu gönüllüler arasında, risankizumab 180 mg ve 360 mg SC için sırasıyla %46 ve %45'i 52. haftada mMS'ye göre klinik yanıt elde etmiş ve %18 ve %23'ü 52. haftada mMS'ye göre klinik remisyon elde etmiştir.

Sağlıkla İlişkili ve Yaşam Kalitesi Sonuçları

Risankizumab ile tedavi edilen gönüllüler, plaseboya kıyasla başlangıca göre İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ) (bağırsak semptomları, sistemik işlev, duygusal işlev ve sosyal işlev) üzerinde klinik olarak anlamlı iyileşmeler elde etmiştir. Risankizumab ile 12. haftada başlangıca göre IBDQ toplam puanındaki değişiklikler plaseboya göre sırasıyla 42,6 ve 24,3 olmuştur. 52. haftada başlangıca göre IBDQ toplam puanındaki değişiklikler, risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC, risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ve risankizumab IV/plasebo ile tedavi edilen gönüllülerde sırasıyla 52,6; 50,3 ve 35 olmuştur.

Risankizumab alan gönüllüler, plaseboya kıyasla başlangıçta yorgunlukta, 12. haftada FACIT-F skoru ile ölçüldüğü üzere, önemli ölçüde daha büyük iyileşme yaşamıştır. Risankizumab ile 12. haftada başlangıca göre FACIT-F skorundaki değişiklikler plaseboya göre sırasıyla 7,9 ve 3,3 olmuştur. 52. haftada başlangıca göre FACIT-F skorundaki değişiklikler, risankizumab IV/risankizumab 180 mg SC, risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC ve risankizumab IV/plasebo ile tedavi edilen gönüllülerde sırasıyla 10,9; 10,3 ve 7 olmuştur.

INSPIRE'nin 12. haftasında, risankizumab ile tedavi edilen gönüllüler, WPAI-UC ve SF-36 Fiziksel ve Zihinsel Bileşen Özet Skoru'nda, plaseboya kıyasla, başlangıçtan itibaren klinik olarak anlamlı iyileşmeler elde etmiştir. WPAI-UC için, INSPIRE'da çalışma sırasında görülen engellilikte, genel iş engelliliğinde ve aktivite engelliliğinde daha büyük azalmalar gözlemlenmiştir. Bu iyileşmeler, COMMAND'da hafta 52'ye kadar risankizumab IV/risankizumab SC ile tedavi edilen gönüllülerde korunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde Skyrizi ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü, bir veya daha fazla pediyatrik popülasyon alt grubunda ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Risankizumabın farmakokinetiği, plak psöriyazis ile psöriyatik artrit arasında ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında benzer olmuştur.

Emilim:

Risankizumab, doz aralıklarında 18'den 360 mg'a ve 0,25'ten 1 mg/kg'a kadar subkutan yolla uygulandığında ve 200'den 1.800 mg'a ve 0,01'den 5 mg/kg'a kadar damar içi yolla uygulandığında, doza orantılı olarak artan maruziyet ile lineer farmakokinetik sergilemiştir.

Risankizumabın subkutan yolla uygulanmasını takiben, pik plazma konsantrasyonları dozdan sonra 3-14 gün arasında ulaşılmış ve tahmini mutlak biyoyararlanım %74-89 olarak hesaplanmıştır. 0. haftada, 4. haftada ve sonrasında her 12 haftada bir 150 mg doz ile, tahmini durağan durum pik ve çukur plazma konsantrasyonları sırasıyla 12 ve 2 µg/mL'dir.

Crohn hastalığı olan gönüllüler, 0, 4 ve 8. haftalarda 600 mg intravenöz (IV) indüksiyon dozu ve ardından hafta 12'de ve sonrasında her 8 haftada bir 360 mg subkutan (SC) idame dozu ile tedavi edildiğinde, indüksiyon dönemi (haftalar 8-12) boyunca tahmini maksimum medyan pik ve dip konsantrasyonlarının sırasıyla 156 ve 38,8 µg/mL olarak, idame dönemi (haftalar 40-48)

boyunca ise durağan durum medyan pik ve dip konsantrasyonlarının sırasıyla 28 ve 8,13 µg/mL olarak tahmin edilmektedir.

Ülseratif kolitli gönüllülerde 0, 4 ve 8. haftada 1200 mg intravenöz (IV) indüksiyon dozu ile tedavi edildikten sonra 12 haftada ve sonrasında her 8 haftada bir 180 mg veya 360 mg subkutan (SC) idame dozu takip edildiğinde, maksimum medyan pik ve dip konsantrasyonlarının sırasıyla indüksiyon dönemi (haftalar 8-12) boyunca 350 ve 87,7 µg/mL, idame dönemi (haftalar 40-48) boyunca ise 180 mg SC doz için 19,6 ve 4,64 µg/mL, 360 mg SC doz için ise 39,2 ve 9,29 µg/mL olduğu tahmin edilmektedir.

Dağılım:

Risankizumabın kararlı durum ortalama (\pm standart sapma) dağılım hacmi (V_{ss}), psöriyazisli gönüllülerde yapılan Faz 3 çalışmalarında 11,4 (\pm 2,7) L olarak bulunmuş ve bu, risankizumabın dağılımının esas olarak vasküler ve interstisyel boşluklara sınırlı olduğunu göstermektedir. Tipik bir 70 kg Crohn hastalığı olan gönüllüde, V_{ss} 7,68 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Psöriyazisli gönüllülerde Faz 3 çalışmalarında risankizumabın ortalama (\pm standart sapma) sistemik klirensi (CL) günde 0,3 (\pm 0,1) L idi. Psöriyazisli gönüllülerde Faz 3 çalışmalarında risankizumabın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 28 ile 29 gün arasında değişmiştir. Crohn hastalığı olan tipik 70 kg bir gönüllü için, CL günde 0,30 L ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 21 gün olmuştur.

Bir IgG1 monoklonal antikoru olarak, risankizumabın böbreklerde glomerüler filtrasyon ile filtre edilmesi veya idrarda bütün bir molekül olarak atılması beklenmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Risankizumab, sağlıklı gönüllülerde veya psöriyazis, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli gönüllülerde, subkutan uygulama ile 180 ila 360 mg veya 0,25 ila 1 mg/kg ve intravenöz uygulama ile 200 ila 1800 mg ve 0,01 ila 5 mg/kg'da değerlendirilen doz aralıklarında sistemik maruziyette (C_{max} ve EAA) yaklaşık olarak doza orantılı artışlarla lineer farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

16 yaşın altındaki pediyatrik gönüllülerde risankizumabın farmakokinetiği henüz belirlenmemiştir. Risankizumaba maruz kalan 1.574 Crohn hastalığı olan gönüllü içinde 12'si 16 ile 17 yaşları arasındaydı. Crohn hastalığı olan 16 ile 17 yaşındaki gönüllülerde risankizumab maruziyetleri, yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur. Yaşın, popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak risankizumab maruziyetleri üzerinde herhangi bir önemli etkisi bulunmadığı tespit edilmiştir.

Geriatrik

Plak psöriyazis hastalığına sahip ve risankizumaba maruz kalan 2.234 gönüllü içinde, 243'ü 65 yaş veya üstü ve 24 gönüllü 75 yaş veya üstü idi. Crohn hastalığına sahip ve risankizumaba maruz kalan 1.574 gönüllü içinde, 72'si 65 yaş veya üzeri ve 5 gönüllü 75 yaş veya üzeri idi. Ülseratif kolit hastalığına sahip ve risankizumaba maruz kalan 1.512 gönüllü içinde, 103'ü 65 yaş veya üzeri ve 8 gönüllü 75 yaş veya üzeri idi. Risankizumabı alan yaşlı ve genç gönüllüler arasında risankizumaba maruz kalma açısından genel bir fark gözlemlenmemiştir.

Vücut ağırlığı

Risankizumabın klirensi ve dağılım hacmi, vücut ağırlığı arttıkça artar ki bu, yüksek vücut ağırlığına sahip (>130 kg) gönüllülerde azalmış etkililikle sonuçlanabilir. Ancak, bu gözlem sınırlı sayıda plak psöriyazisli gönüllü üzerinde yapılan bir gözleme dayanmaktadır. Vücut ağırlığı, psöriyatik artrit, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli gönüllülerde risankizumab maruziyeti veya etkililiğinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Şu anda vücut ağırlığına dayalı bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Cinsiyet veya ırk

Risankizumabın klirensi, plak psöriyazisli, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli yetişkin gönüllülerde cinsiyet veya ırktan önemli ölçüde etkilenmemiştir. Klinik farmakokinetik çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde Çinli veya Japon gönüllülerle karşılaştırıldığında Kafkas gönüllülerde risankizumab maruziyetinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Risankizumabın farmakokinetiği üzerinde böbrek veya karaciğer yetmezliğinin etkisini belirlemek için özel çalışmalar yapılmamıştır. Nüfus farmakokinetik analizlerine dayanarak, serum kreatinin seviyeleri, kreatinin klirensi veya karaciğer fonksiyon göstergeleri (ALT/AST/bilirubin), psöriyazis, Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli gönüllülerde risankizumabın klirensi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir.

IgG1 monoklonal antikoru olarak risankizumab, esas olarak hücre içi katabolizma yoluyla elimine edilir ve hepatik sitokrom P450 enzimleri veya renal eliminasyon yoluyla metabolize olması beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, tekrarlanan doz toksisite çalışmaları, güvenlilik farmakolojisi değerlendirmeleri ve sinomolgus maymunlarında yapılan gelişmiş pre- ve post-natal gelişimsel toksisite çalışması dahil olmak üzere, insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda haftada 50 mg/kg doza kadar uygulamalarla, Crohn hastalığı için her 4 haftada bir 600 mg intravenöz olarak uygulandığında başlangıç sırasında klinik maruziyetlerin 10 katı ve idame tedavisi için her 8 haftada bir 360 mg SC olarak uygulandığında 39 katı klinik maruziyetler elde edilmiştir. Ülseratif kolit için, maruziyetler her 4 haftada bir 1.200 mg intravenöz olarak uygulandığında başlangıç sırasında klinik maruziyetlerin 5 katı ve idame tedavisi için her 8 haftada bir 180 veya 360 mg SC olarak uygulandığında sırasıyla 65 veya 32 katı klinik maruziyetlerdir.

Mutajenite ve karsinojenite çalışmaları risankizumab ile yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarında yapılan 26 haftalık kronik toksikoloji çalışmasında, haftada 50 mg/kg'a kadar dozlarla (600 mg intravenöz her 4 haftada bir uygulama sırasında klinik maruziyetlerin 7 katı ve Crohn hastalığı için 360 mg SC her 8 haftada bir idame sırasında klinik maruziyetlerin 28 katı ve ülseratif kolit için 1.200 mg intravenöz her 4 haftada bir uygulama sırasında klinik maruziyetlerin 3 katı ve idame sırasında 180 veya 360 mg SC her 8 haftada bir verildiğinde klinik maruziyetlerin 45 veya 23 katı), pre-neoplastik veya neoplastik lezyonlar gözlemlenmemiş ve advers immünotoksisite veya kardiyovasküler etkiler olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Glasiyel setik asit

Trehaloz dihidrat

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Kartuş, 25°C oda sıcaklığında 24 saate kadar saklanabilir.

Kartuşu ışıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir reçine kapak ve ürünle temas eden malzemelerden kaplamalı klorobütil kauçuk septum ve kaplamalı klorobütil kauçuk piston ile, döngüsel olefin reçinesinden yapılmış tek kullanımlık kartuşta 360 mg çözelti. Kartuş, teleskopik vidalı montaj ile birleştirilmiştir. Montajlanmış kartuş, bir vücut üzerine takılan enjektör (uygulama cihazı) ile birlikte paketlenmiştir. Vücut üzerine takılan enjektörün içindeki sıvı yolu, polivinil klorür tüpü ve paslanmaz çelik 29 kalibre iğne içerir. Vücut üzerine takılan enjektör, gümüş oksit-çinko piller ve akrilik yapıştırıcı içeren polyesterden yapılmış bir yapışkan cilt bandı içerir. Uygulama cihazı, verilen 360 mg kartuş ile kullanım için tasarlanmıştır.

SKYRİZİ 360 mg, 1 kartuş ve 1 vücut üzerine takılan enjektör içeren pakette sunulmaktadır.

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

Enjekte etmeden önce, kutu buzdolabından çıkarılmalı ve doğrudan güneş ışığından uzak bir şekilde, kutudaki kartuş çıkarılmadan 45 ile 90 dakika boyunca ürünün oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

Kullanımdan önce, kartuşun görsel bir incelenmesi önerilir. Çözelti yabancı partiküllerden içermemeli ve ürüne ilişkin partiküller olmamalıdır. Çözelti bulanık veya renk değiştirmişse ya da büyük partiküller içeriyorsa SKYRİZİ kullanılmamalıdır. Kartuşu sallamayınız.

Çözelti, renksizden sarıya ve berrak ile hafif opalesan arasında olmalıdır.

Genel önlemler

Kullanım için kapsamlı talimatlar Kullanma Talimatında verilmektedir.

Vücut üzerine takılan her bir enjektör ile kartuş tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33

34746 Ataşehir / İSTANBUL

Tel : 0216 633 23 06

Faks : 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2025/684

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ