

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skyrizi™ 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 75 mg Risankizumab in 0,83 ml Lösung.

Risankizumab ist ein selektiver humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen das Interleukin(IL)-23-Protein, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 68,0 mg Sorbitol pro 150-mg-Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist farblos bis leicht gelblich und klar bis leicht opalisierend.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Skyrizi ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Injektionen), verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Versäumte Anwendung

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Behandlung zu den regulär vorgesehenen Zeitpunkten fortgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Skyrizi durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyrizi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Kindern unter 6 Jahren gibt es im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keinen relevanten Nutzen von Skyrizi.

Übergewichtige Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionen sollten bei jeder Anwendung an unterschiedlichen Körperstellen (wie Oberschenkel oder Bauch) verabreicht werden. Stellen, an denen die Haut schmerzempfindlich, verletzt, gerötet, verhärtet oder von Psoriasis betroffen ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet, sind nicht zu wählen. Die Injektion von Skyrizi am äußeren Oberarm darf nur von Angehörigen von Gesundheitsberufen oder einer pflegenden Person vorgenommen werden.

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Die Patienten sind anzuweisen sich zwei Fertigspritzen zu injizieren, um die gesamte 150-mg-Dosis zu erhalten. Vor der Anwendung ist der Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage vom Patienten zu lesen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von Biologika zu verbessern, müssen Bezeichnung und Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose(TB)-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden. Wenn der Patient mit einem viralen oder bakteriellen Lebendimpfstoff geimpft wurde, wird empfohlen, mindestens 4 Wochen mit dem Beginn der Behandlung mit Risankizumab zu warten. Patienten, die mit Risankizumab behandelt werden, sollten während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeit

Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Risankizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 68,0 mg Sorbitol pro 150-mg-Dosis.

Der additive Effekt bei der Gabe von Produkten, die Sorbitol (oder Fruktose) enthalten, sowie die gleichzeitige Aufnahme von Sorbitol (oder Fruktose) über die Nahrung müssen berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis. Das heißt es ist praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Begleitende Immunsuppressiva- oder Phototherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Risankizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Risankizumab unterbrochen bzw. abgesetzt wird. Dabei sind sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Risankizumab für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Risankizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Tabelle 1: Auflistung von Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a
	Häufig	Tinea-Infektionen ^b
	Gelegentlich	Follikulitis
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz ^c
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue ^d Reaktionen an der Injektionsstelle ^e

^a Einschließlich Atemwegsinfektion (viral, bakteriell oder nicht näher spezifiziert), Sinusitis (darunter akute Form), Rhinitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis (darunter virale Form), Tonsillitis
^b Einschließlich Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea versicolor, Tinea manuum, Onychomykose
^c Einschließlich Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, Sinuskopfschmerzen
^d Einschließlich Fatigue, Asthenie
^e Einschließlich Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem, Hämatom, Blutung, Reizung, Schmerz, Pruritus, Reaktion, Schwellung

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, die bei 13 % der Patienten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Risankizumab aus klinischen Studien (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklasse anhand folgender Einstufung gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Während des gesamten Psoriasis-Studienprogramms, einschließlich Langzeitbehandlung mit Risankizumab, lag die Rate der Infektionen bei 75,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Der Großteil der Fälle war nicht schwerwiegend, von leichtem bis moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen lag bei 1,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine ist Risankizumab potenziell immunogen. Der Nachweis der Antikörperbildung hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab.

Bei Studienteilnehmern, die in klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis bis zu 52 Wochen mit Risankizumab mit der empfohlenen klinischen Dosis behandelt wurden, wurden bei 24 % (263/1.079) der untersuchten Studienteilnehmer (unter Behandlung) Antikörper gegen den Wirkstoff und bei 14 % (150/1.079) neutralisierende Antikörper nachgewiesen.

Antikörper gegen Risankizumab, einschließlich neutralisierender Antikörper, standen bei den meisten Studienteilnehmern nicht

mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit in Zusammenhang. Bei den wenigen Studienteilnehmern (ca. 1 %, 7/1.000 zu Woche 16 und 6/598 zu Woche 52) mit hohem Antikörpertiter (> 128) schien das klinische Ansprechen geringer zu sein. Reaktionen an der Einstichstelle traten sowohl in der Kurzzeit (16 Wochen: 2,7 % vs. 1,3 %), als auch Langzeitbehandlung (> 52 Wochen: 5,0 % vs. 3,3 %) häufiger in der Gruppe auf, die Antikörper gegen den Wirkstoff bildete, als in der Gruppe ohne Antikörper gegen den Wirkstoff. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren alle von leichtem bis moderatem Schweregrad, keine davon war schwerwiegend und führte in keinem Fall zu einem Abbruch der Behandlung mit Risankizumab.

Ältere Patienten

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten ≥ 65 Jahre vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen Interleukin 23 (IL-23) bindet, ohne an IL-12 zu binden, und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex hemmt. IL-23 ist ein Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. Durch die Hemmung der Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor hemmt Risankizumab die IL-23-abhängige Signaltransduktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie mit Psoriasis-Patienten war die Expression von Genen in der Haut, die mit der IL-23/IL-17-Achse in Zusammenhang stehen, nach Einzeldosen von Risankizumab vermindert. Bei den psoriatischen Läsionen wurden auch eine Verringerung der Epidermisdicke, der Infiltration von Entzündungszellen und der Expression psoriatischer Krankheitsmarker beobachtet.

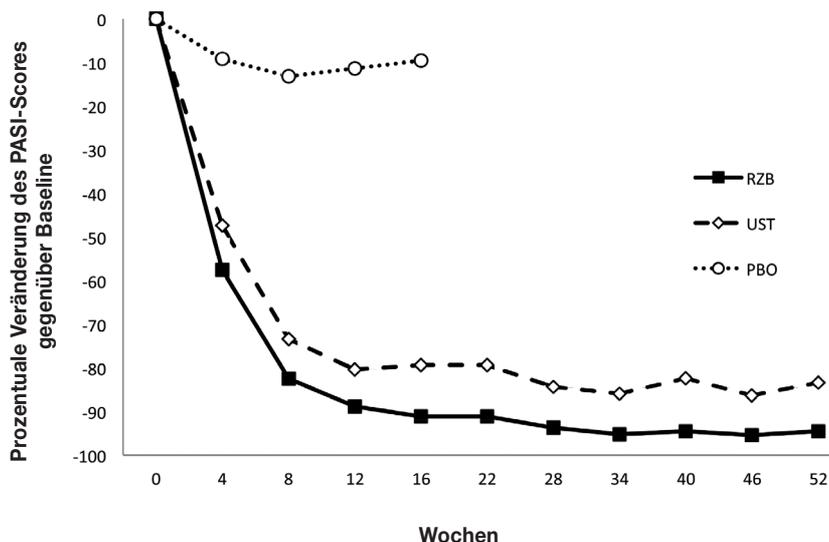
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurde in vier multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudien (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance und IMMvent) bei 2.109 Studienteilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer waren 18 Jahre und älter und hatten Plaque-Psoriasis mit einer beteiligten Körperoberfläche (KOF) von $\geq 10\%$, einem sPGA (static Physician Global Assessment)-Score von ≥ 3 bei der Gesamtbeurteilung der Psoriasis (Dicke der Plaques/Verdickung, Rötung und Schuppung) auf einer Schweregradskala von 0 bis 4, einen PASI (Psoriasis Area and Severity Index)-Score von ≥ 12 und die Studienteilnehmer kamen für eine systemische Therapie oder Phototherapie infrage.

Insgesamt wiesen die Studienteilnehmer im Median bei Baseline einen PASI-Score von 17,8, eine betroffene KOF von 20,0% und einen DLQI-Score von 13,0 auf. Der sPGA-Score bei Baseline wurde bei 19,3% der Studienteilnehmer als schwer und bei 80,7% als mittelschwer eingestuft. Bei insgesamt 9,8% der Studienteilnehmer wurde in der Vergangenheit Psoriasis-Arthritis diagnostiziert.

Zur Behandlung der Psoriasis hatten 30,9% aller Studienteilnehmer in den genannten Studien zuvor keine systemische Therapie erhalten (einschließlich nicht biologische Therapie und Biologikatherapie), 38,1% hatten zuvor eine Phototherapie oder Photochemotherapie, 48,3% eine nicht biologische systemische Therapie, 42,1% eine Biologikatherapie und 23,7% mindestens einen TNF-alpha-Antagonisten erhalten.

Abbildung 1: Zeitverlauf der mittleren prozentualen Veränderung des PASI-Scores gegenüber Baseline in UltIMMa-1 und UltIMMa-2



RZB = Risankizumab
 UST = Ustekinumab
 PBO = Placebo
 p < 0,001 zu allen Zeitpunkten

UltIMMa-1 und UltIMMa-2

In UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden 997 Studienteilnehmer eingeschlossen (nach der Randomisierung erhielten 598 Studienteilnehmer 150 mg Risankizumab, 199 Studienteilnehmer 45 mg oder 90 mg Ustekinumab [entsprechend dem Gewicht bei Baseline] und 200 Studienteilnehmer Placebo). Die Studienteilnehmer erhielten das Präparat in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Die beiden ko-primären Endpunkte in UltIMMa-1 und UltIMMa-2 waren der Anteil der Studienteilnehmer die erstmals ein PASI-90-Ansprechen und zweitens einen sPGA-Score (sPGA 0 oder 1) von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei zu Woche 16 im Vergleich zu Placebo erreichten. Die Ergebnisse für die ko-primären sowie die anderen Endpunkte sind in Tabelle 2 auf Seite 4 und Abbildung 1 oben dargestellt.

Bei der Betrachtung von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht von ≤ 130 kg, PASI-Score zu Baseline, gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis, vorheriger systemischer Behandlung mit nicht biologischen Arzneimitteln, vorheriger Behandlung mit Biologika und vorherigem Versagen eines Biologikums wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die Ansprechraten von Risankizumab in diesen Untergruppen festgestellt.

Bei den mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmern wurden zu Woche 16 und Woche 52 Verbesserungen der Psoriasis im Hinblick auf Kopfhaut, Nägel und Handflächen sowie Fußsohlen beobachtet.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Angst und Depression, gemessen anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), verbesserten sich in der Risankizumab-Gruppe zu Woche 16 verglichen mit der Placebogruppe.

Aufrechterhaltung des Ansprechens

In einer integrierten Analyse der Studienteilnehmer, die in UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Risankizumab erhielten, konnte gezeigt werden, dass 79,8% (206/258) der Studienteilnehmer die zu Woche 16 eine PASI-100-Response erreichten, auch zu Woche 52 noch einen PASI 100 aufwiesen. Bei den PASI-90-Respondern in Woche 16 hielten 88,4% (398/450) der Studienteilnehmer das Ansprechen auch bis zu Woche 52 aufrecht.

Das Sicherheitsprofil von Risankizumab war über bis zu 77 Behandlungswochen mit dem bereits zu Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil übereinstimmend.

IMMhance

In IMMhance wurden 507 Studienteilnehmer aufgenommen (nach der Randomisierung erhielten 407 Risankizumab 150 mg und 100 Placebo). Die Studienteilnehmer erhielten das Präparat in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Studienteilnehmer, die ursprünglich mit Risankizumab behandelt wurden und in Woche 28 ein sPGA-Ansprechen von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei aufwiesen, wurden erneut randomisiert und setzten die Behandlung mit Risankizumab alle 12 Wochen fort oder setzten die Behandlung ab.

In Woche 16 war Risankizumab Placebo hinsichtlich der ko-primären Endpunkte des sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei (83,5% Risankizumab gegenüber 7,0% Placebo) und PASI 90 (73,2% Risankizumab gegenüber 2,0% Placebo) überlegen.

Keiner der 31 Studienteilnehmer in der IMMhance-Studie mit latenter TB, die während der Studie keine Prophylaxe erhielten, entwickelte während der mittleren Nachbeobachtungsdauer von 55 Wochen unter Risankizumab eine aktive TB.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Lebensqualität bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis in UltiMMA-1 und UltiMMA-2

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

Alle Vergleiche von Risankizumab mit Ustekinumab und Placebo erreichten $p < 0,001$; Ausnahme: PASI 75 in Woche 52 in UltiMMA-2 ($p = 0,001$).
^a Ko-primäre Endpunkte im Vergleich zu Placebo
^b Kein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
^c Ein Wert von 0 auf der Psoriasis-Symptom-Skala (PSS) bedeutet keine Anzeichen von Schmerz, Juckreiz, Rötung und Brennen innerhalb der letzten 24 Stunden.

Tabelle 3: Mittlere Veränderung der NAPS-, PPAS- und PSS-Werte gegenüber Baseline

	UltiMMA-1		UltiMMA-2		IMMhance	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Veränderung zu Woche 16 (SF)	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: Veränderung zu Woche 16 (SF)	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: Veränderung zu Woche 16 (SF)	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: Veränderung zu Woche 52 (SF)	N = 178; –15,7 (0,94)	–	N = 183; –16,7 (0,85)	–	–	–
PPASI: Veränderung zu Woche 52 (SF)	N = 95; –6,16 (0,296)	–	N = 89; –8,35 (0,274)	–	–	–
PSSI: Veränderung zu Woche 52 (SF)	N = 269; –17,9 (0,34)	–	N = 259; –18,8 (0,24)	–	–	–

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) und Standardfehler (SF)
** P < 0,01 im Vergleich zu Risankizumab
*** P < 0,001 im Vergleich zu Risankizumab

In der IMMhance-Studie konnte gezeigt werden, dass von den Studienteilnehmern, die zu Woche 28 ein sPGA von erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei aufwiesen, 81,1 % (90/111) dieses Ansprechen bis Woche 104 aufrecht hielten, wenn nach Re-Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab fortgesetzt wurde. Im Vergleich dazu zeigten 7,1 % (16/225) der Studienteilnehmer, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab abgesetzt wurde, ein gleichbleibendes Ansprechen. Zu Woche 104 erreichten 63,1 % (70/111) der Studienteilnehmer, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab fortgesetzt wurde, und 2,2 % (5/225) der Studienteilnehmer, bei denen nach erneuter Randomisierung die Behandlung mit Risankizumab abgesetzt wurde, einen sPGA von erscheinungsfrei.

IMMvent

In IMMvent wurden 605 Studienteilnehmer eingeschlossen (nach der Randomisierung erhielten 301 Risankizumab und 304 Adalimumab). Die Studienteilnehmer, die zu Risankizumab randomisiert wurden, erhielten 150 mg in Woche 0 und Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Die Studienteilnehmer, die in den Behandlungsarm mit Adalimumab randomisiert wurden, erhielten 80 mg in Woche 0, 40 mg in Woche 1 und danach 40 mg alle zwei Wochen bis Woche 15. Ab Woche 16 setzten die Studienteilnehmer, die Adalimumab erhielten, die Behandlung fort oder wurden je nach Ansprechen umgestellt:

- < PASI 50: Umstellung auf Risankizumab
- PASI 50 bis < PASI 90: erneute Randomisierung entweder zur Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab oder zur Umstellung auf Risankizumab
- PASI 90: Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Bei Studienteilnehmern, die in Woche 16 unter Adalimumab PASI 50 bis < PASI 90 aufwiesen und erneut randomisiert wurden, konnten 4 Wochen nach der erneuten Randomisierung Unterschiede hinsichtlich der PASI-90-Ansprechraten zwischen der Umstellung auf Risankizumab und der Fortsetzung der Behandlung mit Adalimumab festgestellt werden (49,1 % gegenüber 26,8 %).

Die Ergebnisse zu Woche 28 nach erneuter Randomisierung sind in Tabelle 5 und Abbildung 2 dargestellt.

Bei 270 Patienten, die ohne Auswaschphase von Adalimumab auf Risankizumab umgestellt wurden, war das Sicherheitsprofil von Risankizumab mit dem der Patienten, die Risankizumab nach einer Auswaschphase von einer vorherigen systemischen Therapie erhielten, vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Risankizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Lebensqualität zu Woche 16 bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis in IMMvent

	Risankizumab (N = 301) n (%)	Adalimumab (N = 304) n (%)
sPGA erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei ^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 oder 1 ^b	198 (65,8)	148 (48,7)

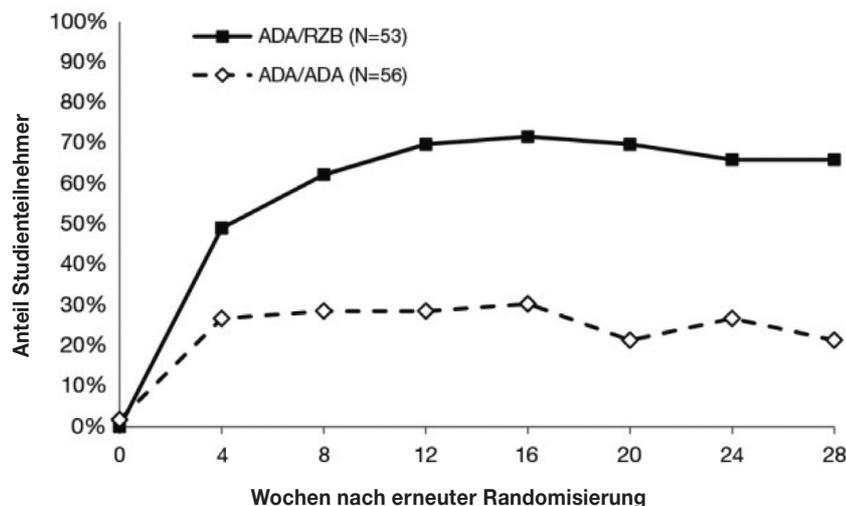
Alle Vergleiche erreichten p < 0,001.
^a Ko-primäre Endpunkte
^b Kein Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit zu Woche 28 nach erneuter Randomisierung in IMMvent

	Wechsel auf Risankizumab (N = 53) n (%)	Weiterbehandlung mit Adalimumab (N = 56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)

Alle Vergleiche erreichten p < 0,001.

Abbildung 2: PASI 90 im zeitlichen Verlauf nach erneuter Randomisierung in IMMvent



ADA/ADA: Studienteilnehmer, die zu Adalimumab randomisiert wurden und weiterhin Adalimumab erhielten
 ADA/RZB: Studienteilnehmer, die zu Adalimumab randomisiert wurden und auf Risankizumab umgestellt wurden
 p < 0,05 in Woche 4 und p < 0,001 zu allen Zeitpunkten ab Woche 8

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Risankizumab zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem Anstieg bei Exposition über den Dosisbereich von 18 bis 300 mg und 0,25 bis 1 mg/kg subkutan sowie 200 bis 1.200 mg und 0,01 bis 5 mg/kg intravenös.

Nach subkutaner Gabe von Risankizumab wurde die maximale Plasmakonzentration 3–14 Tage nach der Anwendung erreicht, mit einer geschätzten absoluten Bioverfügbarkeit von 89 %. Bei einer Dosierung von

150 mg in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen beträgt die geschätzte maximale Plasmakonzentration im *Steady State* 12 µg/ml und der Talspiegel 2 µg/ml.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (± Standardabweichung) im *Steady State* (V_{ss}) von Risankizumab betrug in Phase-III-Studien bei Patienten mit Psoriasis 11,4 (± 2,7) l. Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung von Risankizumab hauptsächlich auf den vaskulären und den interstitiellen Raum beschränkt ist.

Biotransformation

Therapeutische monoklonale IgG-Antikörper werden in der Regel analog zu endogenen IgGs über katabole Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut. Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt wird.

Elimination

Die mittlere (\pm Standardabweichung) systemische Clearance (CL) von Risankizumab betrug in Phase-III-Studien bei Patienten mit Psoriasis 0,3 (\pm 0,1) l/Tag. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Risankizumab lag in Phase-III-Studien bei Studienteilnehmern mit Psoriasis zwischen 28 und 29 Tagen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab als monoklonaler IgG1-Antikörper durch glomeruläre Filtration in den Nieren filtriert oder als intaktes Molekül im Urin ausgeschieden wird.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach subkutaner Verabreichung wies Risankizumab bei gesunden Probanden oder Studienteilnehmern mit Psoriasis eine lineare Pharmakokinetik mit annähernd dosisproportionalem Anstieg der systemischen Exposition (C_{max} und AUC) im untersuchten Dosisbereich von 18 bis 300 mg bzw. 0,25 bis 1 mg/kg auf.

Arzneimittelwechselwirkungen

Es wurde eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Studienteilnehmern mit Plaque-Psoriasis durchgeführt, um die Wirkung einer wiederholten Anwendung von Risankizumab auf die Pharmakokinetik von Cytochrom-P450(CYP)-sensitiven Prüfsubstraten zu untersuchen. Die Exposition von Koffein (CYP1A2-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat), Omeprazol (CYP2C19-Substrat), Metoprolol (CYP2D6-Substrat) und Midazolam (CYP3A-Substrat) nach Behandlung mit Risankizumab war mit deren Exposition vor der Behandlung mit Risankizumab vergleichbar. Dies deutet auf keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen durch diese Enzyme hin.

Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass die Begleitmedikation (Metformin, Atorvastatin, Lisinopril, Amlodipin, Ibuprofen, Acetylsalicylat und Levothyroxin), die während der klinischen Studien von einigen Studienteilnehmern mit Plaque-Psoriasis angewendet wurden, keinen Einfluss auf die Risankizumab-Exposition hatte.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Risankizumab wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Ältere Patienten

Von den 2.234 Studienteilnehmern mit Plaque-Psoriasis, die Risankizumab erhielten, waren 243 \geq 65 Jahre und 24 \geq 75 Jahre. Zwischen den älteren und den jüngeren Studienteilnehmern, die Risankizumab erhielten, wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Risankizumab-Exposition beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien zur Ermittlung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Auf Basis populationspharmakokinetischer Analysen hatten der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-Clearance oder die Leberfunktionsmarker (ALT/AST/Bilirubin) bei Studienteilnehmern mit Plaque-Psoriasis keinen bedeutsamen Einfluss auf die Risankizumab-Clearance.

Als monoklonaler IgG1-Antikörper erfolgt die Elimination von Risankizumab hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus und es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch hepatische Cytochrom-P450-Enzyme verstoffwechselt oder durch renale Elimination ausgeschieden wird.

Körpergewicht

Clearance und Verteilungsvolumen von Risankizumab steigen mit zunehmendem Körpergewicht. Dies kann bei Studienteilnehmern mit einem hohen Körpergewicht ($>$ 130 kg) zu einer verringerten Wirksamkeit führen. Allerdings beruht diese Beobachtung auf einer begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern. Daher wird momentan eine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts nicht empfohlen.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit hatten bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Risankizumab. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik wurden hinsichtlich der Risankizumab-Exposition keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen chinesischen bzw. japanischen und kaukasischen Studienteilnehmern beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Basis von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich sicherheitspharmakologischer Untersuchungen, und einer Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Javaneraffen bei Dosen von bis zu 50 mg/kg/Woche (wobei Expositionen erzielt wurden, die etwa dem 70-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis für Menschen [*maximum recommended human dose*, MRHD] entsprechen) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder Kanzerogenität von Risankizumab durchgeführt. In einer 26-wöchigen Studie zur chronischen Toxikologie an Javaneraffen wurden bei Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Woche (etwa das 70-Fache der klinischen MRHD-Exposition) keine präneoplastischen oder neoplastischen Läsionen und keine unerwünschten immuntoxischen oder kardiovaskulären Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumsuccinat 6 H₂O
- Bernsteinsäure
- Sorbitol
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Glas mit fester Nadel und Nadelkappe, versehen mit einem automatischen Nadelschutz. Jede Fertigspritze enthält 75 mg Risankizumab in 0,83 ml Lösung.

Skyrizi ist in einer Packung mit zwei Fertigspritzen und zwei Alkoholtupfern erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Injektion kann der Patient den Umkarton aus dem Kühlschrank nehmen und stehen lassen, ohne die Fertigspritzen aus dem Umkarton zu nehmen und ohne diesen direktem Sonnenlicht auszusetzen, bis dieser Raumtemperatur erreicht hat (15 bis 30 Minuten).

Vor der Anwendung der Fertigspritze empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. Die Lösung muss farblos bis leicht gelblich und klar bis leicht opalisierend sein. Es können sich wenige durchscheinende bis weiße produktbezogene Partikel in der Lösung befinden. Skyrizi darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große Partikel enthält.

Für die vollständige 150-mg-Dosis sind zwei Fertigspritzen zu injizieren. Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1361/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt