

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skyrizi 360 mg oplossing voor injectie in een patroon
Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een patroon
Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Skyrizi 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Elke patroon bevat 360 mg risankizumab in 2,4 ml oplossing.

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een patroon

Elke patroon bevat 180 mg risankizumab in 1,2 ml oplossing.

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg risankizumab in 1 ml oplossing.

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 180 mg risankizumab in 1,2 ml oplossing.

Risankizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monokonaal antilichaam dat door middel van DNA-recombinatietechniek wordt geproduceerd in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Hulpstoffen met bekend effect

Alleen de 180 mg en de 360 mg, oplossing voor injectie

Dit geneesmiddel bevat 0,24 mg polysorbaat 20 per dosis van 180 mg en 0,48 mg polysorbaat 20 per dosis van 360 mg.

Alleen de 90 mg, oplossing voor injectie

Dit geneesmiddel bevat 164 mg sorbitol per dosis van 360 mg.

Dit geneesmiddel bevat 0,8 mg polysorbaat 20 per dosis van 360 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Skyrizi 180 mg en 360 mg oplossing voor injectie in een patroon en 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De oplossing is kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig (bijna doorschijnend).

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel en helder tot licht opaalachtig (bijna doorschijnend).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziekte van Crohn

Skyrizi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.

Colitis ulcerosa

Skyrizi is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van aandoeningen waarvoor Skyrizi is geïndiceerd.

Dosering

Ziekte van Crohn

De aanbevolen dosering is 600 mg, toegediend via intraveneuze infusie in week 0, week 4 en week 8, en daarna 360 mg, toegediend via subcutane injectie in week 12 en vervolgens eenmaal per 8 weken. Als een patiënt na 24 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient stopzetten van de therapie te worden overwogen.

Zie voor de dosering van het eerste intraveneuze doseringsschema rubriek 4.2 van de Samenvatting van de Productkenmerken van Skyrizi 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

Colitis ulcerosa

De aanbevolen inductiedosering is 1200 mg, toegediend via intraveneuze infusie in week 0, week 4 en week 8. Vanaf week 12 en vervolgens eenmaal per 8 weken is de aanbevolen onderhoudsdosering afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt:

- Een dosis van 180 mg, toegediend via subcutane injectie, is aanbevolen voor patiënten met voldoende verbetering van de ziekteactiviteit na inductie
- Een dosis van 360 mg, toegediend via subcutane injectie, is aanbevolen voor patiënten met onvoldoende verbetering van de ziekteactiviteit na inductie.

Als een patiënt na 24 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient stopzetten van de therapie te worden overwogen.

Zie voor de dosering van het eerste intraveneuze doseringsschema rubriek 4.2 van de Samenvatting van de Productkenmerken van Skyrizi 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

Gemiste dosis

Als er een dosis is gemist, dient deze zo snel mogelijk alsnog te worden toegediend. Daarna dient de dosering op het oorspronkelijk geplande tijdstip te worden vervolgd.

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist (zie rubriek 5.2).
Er is beperkte informatie beschikbaar over patiënten in de leeftijd van ≥ 65 jaar.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Skyrizi te evalueren. Deze aandoeningen hebben naar verwachting geen significante invloed op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen en dosisaanpassingen worden niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Skyrizi bij kinderen in de leeftijd van 0 tot en met 17 jaar voor de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Patiënten met overgewicht

Aanpassing van de dosis is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Skyrizi wordt toegediend via subcutane injectie.

De injectie moet worden gegeven in het bovenbeen of de buik. Skyrizi mag niet in een gebied worden geïnjecteerd waar de huid pijnlijk, blauw, erythemateus, verhard of beschadigd is.

Skyrizi 180 mg en 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Patiënten kunnen Skyrizi bij zichzelf injecteren na een training in de subcutane injectietechniek met de 'on-body injector' (injectiehulpmiddel). Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om rubriek 7 'Instructies voor gebruik' in de bijsluiter zorgvuldig door te lezen voordat zij het geneesmiddel toedienen.

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Dit geneesmiddel dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Om de volledige dosis van 360 mg toe te dienen, moeten er vier voorgevulde spuiten worden geïnjecteerd. De vier injecties dienen op verschillende plaatsen van het lichaam te worden toegediend. (Zie de instructies voor toediening in de bijsluiter).

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Patiënten kunnen Skyrizi bij zichzelf injecteren na een training in de subcutane injectietechniek met de voorgevulde spuit. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om rubriek 7 'Instructies voor gebruik' in de bijsluiter zorgvuldig door te lezen voordat zij het geneesmiddel toedienen.

Om de onderhoudsdosis van 180 mg toe te dienen, moet er één voorgevulde spuit worden geïnjecteerd.

Om de onderhoudsdosis van 360 mg toe te dienen, moeten er twee voorgevulde spuiten worden geïnjecteerd. De twee injecties dienen op verschillende plaatsen van het lichaam te worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Klinisch belangrijke actieve infecties (bijvoorbeeld actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Risankizumab kan het risico op een infectie vergroten.

Bij patiënten met een chronische infectie, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of bekende risicofactoren voor een infectie dient risankizumab met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt. De behandeling met risankizumab mag niet worden gestart bij patiënten met een klinisch belangrijke actieve infectie tot de infectie is verdwenen of voldoende behandeld.

Patiënten die worden behandeld met risankizumab dienen het advies te krijgen om een arts te raadplegen als zich verschijnselen of symptomen van een klinisch belangrijke chronische of acute infectie voordoen. Als een patiënt een dergelijke infectie krijgt of niet reageert op de standaardtherapie voor de infectie, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd en mag risankizumab pas weer worden toegediend als de infectie is verdwenen.

Tuberculose

Voordat de behandeling met risankizumab wordt gestart, moeten patiënten worden geëvalueerd op tuberculose (tb)-infectie. Patiënten die risankizumab krijgen, moeten worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van actieve tb. Anti-tb-therapie dient te worden overwogen voordat met risankizumab wordt gestart bij patiënten met een geschiedenis van latente of actieve tb bij wie niet met zekerheid is vast te stellen of deze adequaat is behandeld.

Vaccinaties

Voordat de behandeling met risankizumab wordt gestart, dient te worden overwogen om alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen. Als een patiënt met een levend vaccin is gevaccineerd (viraal of bacterieel), wordt aangeraden om ten minste 4 weken te wachten voordat gestart wordt met de behandeling met risankizumab. Patiënten die worden behandeld met risankizumab mogen niet worden gevaccineerd met levende vaccins tijdens de behandeling en gedurende ten minste 21 weken na het stoppen van de behandeling met risankizumab (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheid

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij gebruik van risankizumab (zie rubriek 4.8). Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van risankizumab onmiddellijk worden gestaakt en dient een gepaste behandeling te worden gestart.

Hulpstoffen met bekend effect

Skyrizi 180 mg en 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 0,24 mg polysorbaat 20 per dosis van 180 mg en 0,48 mg polysorbaat 20 per dosis van 360 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 0,8 mg polysorbaat 20 per dosis van 360 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 164 mg sorbitol per dosis van 360 mg.

In geval van gelijktijdig gebruik van producten en/of voedingsmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten dient rekening gehouden te worden met aanvullende effecten.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 360 milligram, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 0,24 mg polysorbaat 20 per dosis van 180 mg en 0,48 mg polysorbaat 20 per dosis van 360 mg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 180 mg en per dosis van 360 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt niet verwacht dat risankizumab wordt gemetaboliseerd door leverenzymen of door de nieren wordt uitgescheiden. Interacties tussen risankizumab en remmers, inductoren of substraten van geneesmiddelmetaboliserende enzymen worden niet verwacht en dosisaanpassingen zijn dan ook niet nodig (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige immunosuppressieve therapie

De veiligheid en werkzaamheid van risankizumab in combinatie met immunosuppressiva, inclusief biologicals, zijn niet beoordeeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 21 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van risankizumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van risankizumab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of risankizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze in de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden en dat de waarden daarna snel dalen tot lage concentraties. Daarom kan een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen tijdens deze korte periode niet worden uitgesloten. Er dient te worden besloten of de behandeling met risankizumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met risankizumab voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van risankizumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet beoordeeld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Risankizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren infecties aan de bovenste luchtwegen (15,6% bij de ziekte van Crohn en 26,2% bij colitis ulcerosa).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen van risankizumab uit klinische onderzoeken (tabel 1) staan vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en zijn gebaseerd op de volgende classificering: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste-luchtweginfecties ^a
	Vaak	Tinea-infecties ^b
	Soms	Folliculitis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn ^c
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus Rash Eczeem
	Soms	Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid ^d Injectieplaatsreacties ^e
^a Inclusief: ademhalingsweginfectie (viraal, bacterieel of niet-gespecificeerd), sinusitis (waaronder acute sinusitis), rhinitis, nasofaryngitis, faryngitis (waaronder virale faryngitis), tonsillitis, laryngitis, tracheïtis ^b Inclusief: tinea pedis, tinea cruris, lichaamstinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycose, tinea-infectie ^c Inclusief: hoofdpijn, spanningshoofdpijn, sinushoofdpijn ^d Inclusief: vermoeidheid, asthenie, malaise ^e Inclusief: injectieplaatskneuzing, -erytheem, -hematoom, -hemorragie, -irritatie, -pijn, -pruritus, -reactie, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsverharding, injectieplaatsovergevoeligheid, nodule op injectieplaats, injectieplaatsrash, injectieplaatsurticaria, injectieplaatsvesikels, injectieplaatswarmte, infuusplaatserytheem, extravasatie op infuusplaats, reactie op infuusplaats, zwelling van infuusplaats		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Psoriasis

Infecties

De mate van infecties was 75,5 voorvallen per 100 patiëntjaren in het hele psoriasis-programma, inclusief de langetermijnblootstelling aan risankizumab. De meerderheid van de gevallen was niet ernstig en licht tot matig van ernst en gaf geen aanleiding om met de behandeling met risankizumab te stoppen. De mate van ernstige infecties was 1,7 voorvallen per 100 patiëntjaren (zie rubriek 4.4).

Ziekte van Crohn

In het algemeen kwam het waargenomen veiligheidsprofiel bij patiënten met de ziekte van Crohn die werden behandeld met risankizumab overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten voor alle indicaties.

Infecties

De mate van infecties in de gebundelde gegevens van de 12 weken durende inductie-onderzoeken was 83,3 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 600 mg risankizumab, vergeleken met 117,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo. De mate van ernstige infecties was 3,4 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 600 mg risankizumab, vergeleken met 16,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo (zie rubriek 4.4).

De mate van infecties in het 52 weken durende onderzoek naar de onderhoudsbehandeling was 57,7 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 76,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab. De mate van ernstige infecties was 6,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 5,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab (zie rubriek 4.4).

Colitis ulcerosa

In het algemeen kwam het waargenomen veiligheidsprofiel bij patiënten met colitis ulcerosa die werden behandeld met risankizumab overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten voor alle indicaties.

Infecties

De mate van infecties in de gebundelde gegevens van het 12 weken durende inductieonderzoek was 78,3 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 1200 mg risankizumab, vergeleken met 74,2 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo. De mate van ernstige infecties was 3,0 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met intraveneus 1200 mg risankizumab, vergeleken met 5,4 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo (zie rubriek 4.4).

De mate van infecties in het 52 weken durende onderzoek naar de onderhoudsbehandeling was 67,4 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 180 mg risankizumab en 56,5 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 64,6 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab. De mate van ernstige infecties was 1,1 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 180 mg risankizumab en 0,6 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met subcutaan 360 mg risankizumab na inductie met risankizumab, vergeleken met 2,3 voorvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten die placebo kregen na inductie met risankizumab (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Bij patiënten met de ziekte van Crohn die in klinische onderzoeken naar de ziekte van Crohn gedurende maximaal 64 weken werden behandeld met risankizumab in de aanbevolen intraveneuze inductie- en subcutane onderhoudsdoses, werden tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel en neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij respectievelijk 3,4% (2/58) en 0% (0/58) van de beoordeelde patiënten.

Bij patiënten met colitis ulcerosa die in klinische onderzoeken naar colitis ulcerosa gedurende maximaal 64 weken werden behandeld met risankizumab in de aanbevolen intraveneuze inductie- en subcutane onderhoudsdoses (180 mg of 360 mg), werden tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel en neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij respectievelijk 8,9% (8/90) en 6,7% (6/90) van de beoordeelde patiënten voor de subcutane dosis van 180 mg, of 4,4% (4/91) en 2,2% (2/91) van de beoordeelde patiënten voor de subcutane dosis van 360 mg.

Antilichamen tegen risankizumab, waaronder neutraliserende antilichamen, waren niet geassocieerd met veranderingen in de klinische respons of veiligheid.

Ouderen

Er is beperkte veiligheidsinformatie bij ouderen met een leeftijd van ≥ 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aangeraden de patiënt te monitoren op tekenen of symptomen van bijwerkingen. Daarnaast dient er onmiddellijk een passende symptomatische behandeling in gang te worden gezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, interleukineremmers, ATC-code: L04AC18

Weringsmechanisme

Risankizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monokonaal antilichaam dat zich selectief en met hoge affiniteit bindt aan de p19-subeenheid van humaan interleukine-23 (IL-23) cytokine zonder zich aan IL-12 te binden en zo de interactie met het IL-23-receptorcomplex remt. IL-23 is een cytokine die betrokken is bij ontstekingsreacties en immuunresponsen. Door de binding van IL-23 aan zijn receptor te blokkeren, remt risankizumab de IL-23-afhankelijke celsignalering en de afgifte van ontstekingsbevorderende cytokinen.

Farmacodynamische effecten

In een onderzoek met patiënten met psoriasis daalde de expressie van de met de IL-23/IL-17-cascade geassocieerde genen in de huid na enkelvoudige doses risankizumab. Er werd eveneens een afname in epidermale dikte, infiltratie van ontstekingscellen en expressie van psoriasismarkers waargenomen in psoriatische laesies.

In een fase 2-onderzoek met patiënten met de ziekte van Crohn was de expressie van de met de IL-23/Th17-cascade geassocieerde genen in darmweefsel na meervoudige doses risankizumab gedaald. Afnames in fecaal calprotectine (FCP), C-reactieve proteïne (CRP) in serum en IL-22 werden ook waargenomen na meervoudige doses in fase 3-inductieonderzoeken met patiënten met de ziekte van Crohn. Afnames in FCP, CRP en serum-IL-22 hielden aan tot en met week 52 van het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling.

In een fase 2b/3-onderzoek met patiënten met colitis ulcerosa werd een statistisch significante en klinisch relevante afname ten opzichte van baseline waargenomen in de inflammatoire biomarkers, FCP en CRP, en in de biomarker geassocieerd met de IL-23 route, serum-IL-22, in week 12 van het inductieonderzoek. Afnames in FCP, CRP en serum-IL-22 hielden aan tot en met week 52 van het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van risankizumab werden beoordeeld bij 1.419 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (CD) in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra. De in de onderzoeken geïnccludeerde patiënten waren 16 jaar of ouder en hadden een CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*, score voor de klinische activiteit van de ziekte van Crohn) van 220 tot 450, een gemiddelde dagelijkse SF (*Stool Frequency*, frequentie van ontlasting) ≥ 4 en/of een gemiddelde dagelijkse APS (*abdominal pain score*, score voor abdominale pijn) ≥ 2 en een SES-CD (*Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease*, vereenvoudigde endoscopieschaal voor de ziekte van Crohn) ≥ 6 , of ≥ 4 voor geïsoleerde ziekte in het ileum, met uitsluiting van de versmallende component en bevestigd door een centrale beoordelaar.

Er waren twee 12 weken durende intraveneuze inductiestudies (ADVANCE en MOTIVATE), die een uitbreidingsperiode van 12 weken hadden voor patiënten die in week 12 geen klinische SF-/APS-respons hadden bereikt (afname in SF $\geq 30\%$ en/of afname in APS $\geq 30\%$ en beide niet slechter dan bij baseline). ADVANCE en MOTIVATE werden gevolgd door een 52 weken durend, gerandomiseerd 'withdrawal'-onderzoek (stopstudie) met subcutane onderhoudsbehandeling. (FORTIFY). In dit onderzoek werden patiënten opgenomen met een klinische SF-/APS-respons op intraveneuze inductiebehandeling, wat een behandelingsperiode van minimaal 64 weken betekende.

ADVANCE en MOTIVATE

In de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE werden patiënten gerandomiseerd naar toediening van risankizumab in een dosis van 600 mg (aanbevolen dosis) of 1.200 mg, of placebo, in week 0, week 4 en week 8.

In ADVANCE had 58% (491/850) van de patiënten onvoldoende respons op of was intolerant voor een of meer behandelingen met biologicals (eerder falen van een biological), en 42% (359/850) had onvoldoende respons op of was intolerant voor conventionele behandeling maar niet voor behandeling met biologicals (zonder eerder falen van een biological). Van de patiënten zonder eerder falen van een biological in ADVANCE was 87% (314/359) niet eerder behandeld met een biological. De overige 13% had eerder een biological gekregen, maar had nooit onvoldoende respons of intolerantie vertoond. Alle patiënten in MOTIVATE hadden eerder onvoldoende respons gehad op een biological.

In beide onderzoeken bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab de co-primaire eindpunten van klinische remissie in week 12 en endoscopische respons in week 12. Verbeterde klinische SF-/APS-respons en klinische remissie waren al in week 4 significant bij patiënten die werden behandeld met risankizumab en bleven steeds verbeteren tot en met week 12 (tabel 2).

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in ADVANCE en MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo intraveneus (N=175) %	Risankizumab 600 mg intraveneus (N=336) %	Behandelings- verschil ^d (95%-BI)	Placebo intraveneus (N=187) %	Risankizumab 600 mg intraveneus (N=191) %	Behandelings- verschil ^d (95%-BI)
Co-primaire eindpunten						
Klinische remissie in week 12^e	22%	43%	22% [14%; 30%] ^a	19%	35%	15% [6%; 24%] ^b
Endoscopische respons in week 12^f	12%	40%	28% [21%; 35%] ^a	11%	29%	18% [10%; 25%] ^a
Extra eindpunten						
Verbeterde klinische SF-/APS-respons in week 4^g	31%	46%	15% [6%; 23%] ^b	32%	45%	14% [4%; 23%] ^c
Verbeterde klinische SF-/APS-respons in week 12^g	42%	63%	21% [12%; 30%] ^a	39%	62%	23% [13%; 33%] ^a
CDAI < 150 in week 4	10%	18%	8% [1%; 14%] ^c	11%	21%	10% [2%; 17%] ^c
CDAI < 150 in week 12	25%	45%	21% [12%; 29%] ^a	20%	42%	22% [13%; 31%] ^a
Genezing van de mucosa in week 12^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%; 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%; 15%] ^b
Endoscopische remissie in week 12ⁱ	9%	24%	15% [9%; 21%] ^a	4%	19%	15% [9%; 21%] ^a

^a Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p < 0,001$).
^b Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p \leq 0,01$).
^c Nominale $p \leq 0,05$, vergelijking risankizumab vs. placebo.
^d Gecorrigeerd behandelingsverschil.
^e Klinische remissie gebaseerd op SF/APS: gemiddelde dagelijkse SF $\leq 2,8$ en niet slechter dan bij baseline en gemiddelde dagelijkse AP-score ≤ 1 en niet slechter dan bij baseline.
^f Endoscopische respons: afname van de SES-CD met meer dan 50% ten opzichte van baseline, of een afname met minimaal 2 punten voor patiënten met een score 4 bij baseline en geïsoleerde ziekte in het ileum.
^g Verbeterde klinische SF-/APS-respons: een afname van $\geq 60\%$ in de gemiddelde dagelijkse SF en/of een afname van $\geq 35\%$ in de gemiddelde dagelijkse AP-score en beide niet slechter dan bij baseline, en/of klinische remissie.
^h Genezing van de mucosa: SES-CD-subscore voor ulceroppervlak van 0 bij patiënten die bij baseline een subscore van ≥ 1 hadden.
ⁱ Endoscopische remissie: SES-CD ≤ 4 en een verlaging ten opzichte van baseline met ten minste 2 punten en in geen enkele afzonderlijke variabele een subscore groter dan 1.

In week 12 bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab een afname van de CDAI met minimaal 100 punten ten opzichte van baseline (ADVANCE, risankizumab = 60%, placebo = 37%, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 60%, placebo = 30%, $p < 0,001$).

In week 12 bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab zowel een verbeterde klinische SF-/APS-respons als een endoscopische respons (ADVANCE, risankizumab = 31%, placebo = 8%, $p < 0,001$; MOTIVATE, risankizumab = 21%, placebo = 7%, $p < 0,001$).

De resultaten voor de co-primaire eindpunten voor de subgroepen (zonder multipliciteit toe te staan) van patiënten met en zonder eerder falen van een biological zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 12 in subgroepen van patiënten met eerder falen van behandeling met een biological en patiënten zonder eerder falen van behandeling met een biological in ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo intraveneus	Risankizumab 600 mg	Behandelingsverschil (95%-BI)
Klinische remissie per SF-/AP-score			
Eerder falen van een biological	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%; 29%]
Zonder eerder falen van een biological	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%; 39%]
Endoscopische respons			
Eerder falen van een biological	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%; 31%]
Zonder eerder falen van een biological	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%; 49%]

In ADVANCE bereikte, vergeleken met placebo, een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab, met en zonder eerder falen van een biological, een CDAI < 150 (met eerder falen van biological: risankizumab = 42%, placebo = 26%; zonder eerder falen van biological: risankizumab = 49%, placebo = 23%).

CD-gerelateerde ziekenhuisopnames

De percentages CD-gerelateerde ziekenhuisopnames tot en met week 12 waren bij patiënten die werden behandeld met risankizumab lager dan bij placebo (ADVANCE: risankizumab = 3%, placebo = 12%, $p < 0,001$; MOTIVATE: risankizumab = 3%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

FORTIFY

In het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling FORTIFY werden 462 patiënten beoordeeld met een klinische SF-/APS-respons na 12 weken intraveneuze inductiebehandeling met risankizumab in de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE. Patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van een onderhoudsschema met subcutaan 360 mg risankizumab (aanbevolen dosis), ofwel toediening van subcutaan 180 mg risankizumab eenmaal per 8 weken, ofwel stopzetting van de risankizumab-inductie en toediening van subcutaan placebo eenmaal per 8 weken, gedurende maximaal 52 weken.

De co-primaire eindpunten waren klinische remissie in week 52 en endoscopische respons in week 52. Co-primaire eindpunten werden ook gemeten bij patiënten met en zonder eerder falen van een biological (zie tabel 4).

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten in FORTIFY in week 52 (64 weken na de start van de inductiedosis)

	FORTIFY		
	Intraveneuze risankizumab-inductie/ subcutaan placebo ^f (N=164) %	Intraveneuze risankizumab-inductie/ subcutaan 360 mg risankizumab (N=141) %	Behandelingsverschil (95%-BI)
Co-primaire eindpunten			
Klinische remissie	40%	52%	15% [5%; 25%] ^{a,g}
Eerder falen van een biological	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%; 27%]
Zonder eerder falen van een biological	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%; 27%]
Endoscopische respons	22%	47%	28% [19%; 37%] ^{b,g}
Eerder falen van een biological	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%; 35%]
Zonder eerder falen van een biological	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%; 48%]
Extra eindpunten			
Verbeterde klinische SF-/APS-respons	49%	59%	13% [2%; 23%] ^{e,g}
Behoud van klinische remissie^h	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%; 35%] ^{d,g}
Endoscopische remissie	13%	39%	28% [20%; 37%] ^{c,g}
Genezing van de mucosa	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%; 30%] ^{c,g}
^a Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p \leq 0,01$). ^b Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multipliciteit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p < 0,001$). ^c Nominale $p < 0,001$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^d Nominale $p \leq 0,01$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^e Nominale $p \leq 0,05$, vergelijking risankizumab vs. placebo, zonder algemene type I-foutcontrole. ^f De groep met alleen inductiebehandeling bestond uit patiënten die een klinische respons op inductiebehandeling met risankizumab hadden bereikt en gerandomiseerd waren naar placebo in het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (FORTIFY). ^g Gecorrigeerd behandelingsverschil. ^h Behoud van klinische remissie: klinische remissie in week 52 bij patiënten met klinische remissie in week 0.			

Diepe remissie (zowel klinische als endoscopische remissie) in week 52 werd in hogere percentages waargenomen bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/ subcutaan risankizumab dan bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/ subcutaan placebo (respectievelijk 28% vs. 10%, nominale $p < 0,001$).

In week 52 bereikte een groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/ subcutaan risankizumab een CDAI < 150 , vergeleken met intraveneus risankizumab/ subcutaan placebo (respectievelijk 52% vs. 41%, nominale $p \leq 0,01$). Een groter percentage van de patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/ subcutaan risankizumab bereikte een afname van de CDAI-score ten opzichte van baseline met minimaal 100 punten dan bij intraveneus risankizumab/ subcutaan placebo (respectievelijk 62% vs. 48%, nominale $p \leq 0,01$).

Eennennegentig patiënten die in de onderzoeken ADVANCE en MOTIVATE 12 weken na inductie met risankizumab geen klinische SF-/APS-respons vertoonden, kregen in week 12 en week 20 een subcutane dosis risankizumab van 360 mg. Van deze patiënten bereikte 64% (58/91) een klinische SF-/APS-respons in week 24; 33 van deze patiënten die een klinische SF-/APS-respons bereikten werden opgenomen in het onderzoek FORTIFY en bleven eenmaal per 8 weken subcutaan 360 mg risankizumab krijgen, tot maximaal 52 weken. Van deze patiënten bereikte 55% (18/33) klinische remissie en 45% (15/33) bereikte endoscopische respons in week 52.

Tijdens het FORTIFY-onderzoek verdween bij 30 patiënten de respons op de behandeling met subcutaan 360 mg risankizumab. Deze patiënten kregen noodbehandeling met risankizumab (1 enkelvoudige intraveneuze dosis van 1.200 mg, gevolgd door eenmaal per 8 weken subcutaan 360 mg). Van deze patiënten bereikte 57% (17/30) een klinische SF-/APS-respons in week 52. Daarnaast bereikten 20% (6/30) en 34% (10/29) van de patiënten respectievelijk klinische remissie en endoscopische respons in week 52.

Gezondheidsgerelateerde resultaten en resultaten voor kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met de IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) en de SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*). Verbetering in vermoeidheid werd beoordeeld met de FACIT-Fatigue-schaal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue-schaal*). Werkproductiviteit werd beoordeeld middels de WPAI-CD-vragenlijst (*Work Productivity and Activity Impairment CD questionnaire*).

In ADVANCE en MOTIVATE bereikten patiënten die werden behandeld met risankizumab in week 12 klinisch relevante verbeteringen ten opzichte van baseline in de IBDQ-totaalscore, alle IBDQ-domeinscores (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie), de SF-36

Physical and Mental Component Summary Score, de FACIT-Fatigue en WPAI-CD, vergeleken met placebo. Voor WPAI-CD werden er grotere verminderingen van beperkingen tijdens het werk, algehele werkbelemmeringen en belemmering van activiteit aangetoond in ADVANCE, en een grotere afname van belemmering van activiteit werd aangetoond in MOTIVATE. Deze verbeteringen bleven tot en met week 52 behouden bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/ subcutaan risankizumab in FORTIFY.

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van risankizumab werden beoordeeld bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken in meerdere centra. De in de onderzoeken geïncludeerde patiënten waren ≥ 18 en ≤ 80 jaar en hadden een aangepaste Mayo-score (aMS) van 5 tot 9 (met gebruik van het Mayo-scoresysteem, exclusief *Physician's Global Assessment*) met een endoscopiesubscore (ES) van 2 of 3 op de endoscopie bij de screening, bevestigd met een centrale beoordeling.

De 12 weken durende intraveneuze-inductiestudie (INSPIRE) bevatte een uitbreidingsperiode van 12 weken voor patiënten die in week 12 geen klinische respons hadden bereikt [gedefinieerd als een afname ten opzichte van baseline in de aMS ≥ 2 punten en $\geq 30\%$, en een afname in de rectale-bloedingssubscore (RBS) ≥ 1 of een absolute RBS ≤ 1]. INSPIRE werd gevolgd door een 52 weken durend, gerandomiseerd 'withdrawal'-onderzoek (stopstudie) met subcutane onderhoudsbehandeling (COMMAND). In dit onderzoek werden patiënten opgenomen met een klinische respons op een 12 weken durende intraveneuze inductiebehandeling met risankizumab, wat een behandelingsperiode van minimaal 64 weken betekende.

INSPIRE

In het INSPIRE-onderzoek werden 975 patiënten gerandomiseerd naar toediening van 1200 mg risankizumab of placebo, in week 0, week 4 en week 8.

In INSPIRE hadden 52% (503/975) van de patiënten gefaald op een of meer behandelingen met biologicals, JAK-remmers en/of S1P-receptormodulatoren (onvoldoende respons of intolerant). Van deze 503 patiënten faalde bij 488 (97%) een behandeling met biologicals en bij 90 (18%) faalden JAK-remmers.

Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, mochten een stabiele dosis gebruiken van orale corticosteroïden (maximaal 20 mg prednison per dag of equivalent), immunomodulatoren en aminosalicylaten. In INSPIRE kreeg bij baseline 36% van de patiënten corticosteroïden, 17% van de patiënten kreeg immunomodulatoren en 73% van de patiënten kreeg aminosalicylaten. De ziekteactiviteit bij de patiënten was matig (aMS ≤ 7) bij 58% van de patiënten en ernstig (aMS > 7) bij 42% van de patiënten.

In week 12 bereikte in INSPIRE, vergeleken met placebo, een significant groter aandeel van de patiënten die werden behandeld met risankizumab het primaire eindpunt van klinische remissie volgens de aMS [gedefinieerd als subscore voor stoelgangfrequentie (SFS) ≤ 1 , en niet hoger dan bij baseline, RBS = 0 en ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid] (tabel 5). De resultaten van het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten worden gegeven in tabel 5.

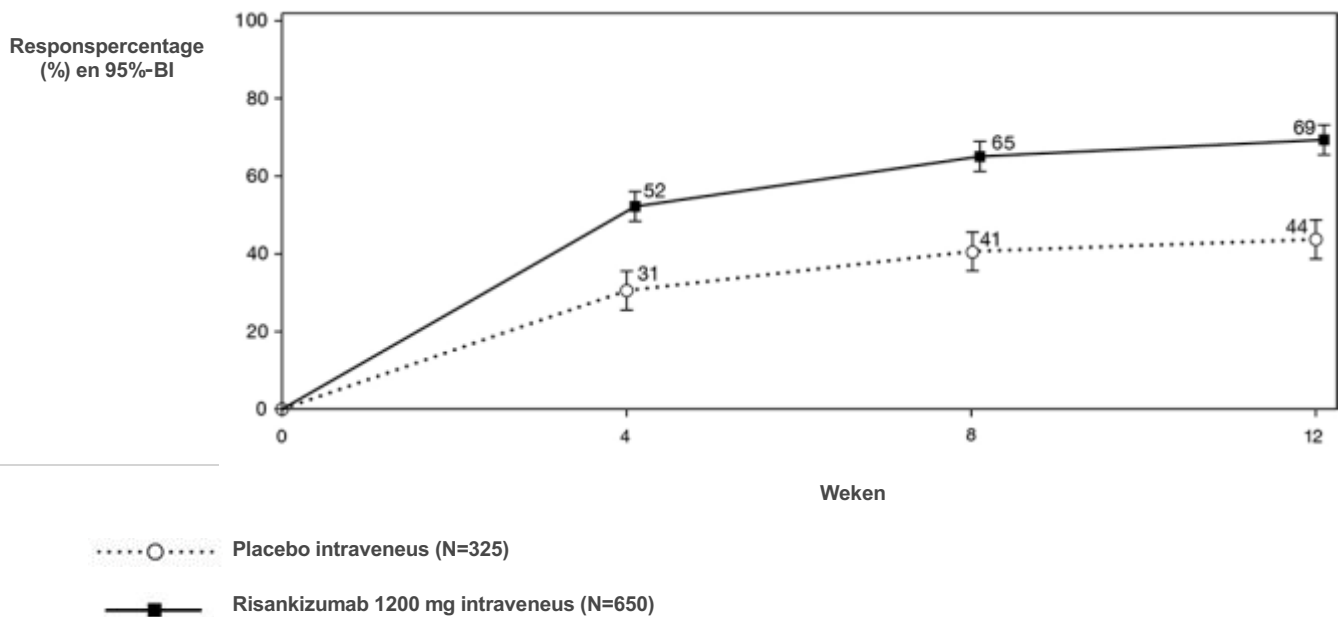
Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten in INSPIRE in week 12

Eindpunt	Placebo intraveneus (N=325) %	Risankizumab 1200 mg intraveneus (N=650) %	Behandelingsverschil (95%-BI)
Ziekteactiviteit en symptomen van CU			
Klinische remissie^{a,b}	6%	20%	14% ^f [10%; 18%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	4% (N=170)	11% (N=333)	7% [3%; 12%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	8% (N=155)	30% (N=317)	21% [15%; 28%]
Klinische respons^c	36%	64%	29% ^f [22%; 35%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	31% (N=170)	55% (N=333)	24% [15%; 33%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	41% (N=155)	74% (N=317)	33% [24%; 42%]
Endoscopische en histologische beoordeling			
Genezing van de mucosa^d	12%	37%	24% ^f [19%; 29%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	10% (N=170)	26% (N=333)	16% [9%; 22%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	14% (N=155)	48% (N=317)	33% [26%; 41%]
Histologisch-endoscopische genezing van de mucosa^e	8%	24%	17% ^f [12%; 21%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	7% (N=170)	16% (N=333)	9% [3%; 14%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	8% (N=155)	33% (N=317)	25% [18%; 32%]
^a Primair eindpunt ^b Klinische remissie volgens aMS: SFS ≤ 1, en niet hoger dan bij baseline, RBS = 0 en ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid ^c Klinische respons volgens afname t.o.v. baseline ≥ 2 punten en ≥ 30%, en een afname van RBS ≥ 1 of een absolute RBS ≤ 1 ^d ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid ^e ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid en Geboes-score ≤ 3,1 (wat duidt op infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen vernietiging van crypten en geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel) ^f p < 0,00001, gecorrigeerd behandelingsverschil (95%-BI)			

Klinische ziekteactiviteit en symptomen

De paMS (*partial adapted Mayo score*, gedeeltelijk aangepaste Mayo-score) bestaat uit de SFS en de RBS. Klinische respons volgens de paMS is gedefinieerd als een afname ten opzichte van baseline van ≥ 1 punt en ≥ 30% en een afname van de RBS ≥ 1 of een absolute RBS ≤ 1. De resultaten van klinische respons volgens de paMS in de loop van de tijd in INSPIRE worden gegeven in figuur 1. Werkzaamheid trad snel op, waarbij een groter percentage patiënten die werden behandeld met risankizumab, al in week 4 een klinische respons bereikte vergeleken met placebo (respectievelijk 52% en 31%; p < 0,00001).

Figuur 1. Percentage patiënten dat in de loop van de tijd in inductieonderzoek INSPIRE klinische respons bereikte volgens paMS



In week 12 had een significant groter percentage patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo, geen abdominale pijn (respectievelijk 36% en 26%; $p < 0,01$) en geen stoelgangsnood (respectievelijk 44% en 28%; $p < 0,00001$).

Andere symptomen van CU

In week 12 was het aantal episoden met fecale incontinentie per week verminderd bij een significant groter aantal patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo (verandering ten opzichte van baseline bij risankizumab = -3,8; placebo = -2,2; $p = 0,00003$).

In week 12 was het percentage patiënten die geen nachtelijke stoelgang hadden significant groter bij patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo (respectievelijk 67% en 43%; $p < 0,00001$).

In week 12 was het percentage patiënten die geen tenesmus hadden significant groter bij patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo (respectievelijk 49% en 30%; $p < 0,00001$).

In week 12 was het aantal dagen met onderbroken slaap vanwege symptomen van CU per week verminderd bij een significant groter aantal patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo (verandering ten opzichte van baseline bij risankizumab = -2,5; placebo = -1,5; $p < 0,00001$).

CU-gerelateerde ziekenhuisopnames

De percentages CU-gerelateerde ziekenhuisopnames tot en met week 12 waren bij patiënten die werden behandeld met risankizumab significant lager dan bij placebo (respectievelijk 1% en 6%; $p < 0,00001$).

Verlengde behandeling van non-responders in week 12

In totaal kregen 141 patiënten die in week 12 van inductie met risankizumab in INSPIRE geen klinische respons hadden, een subcutane dosis van ofwel 180 mg of 360 mg risankizumab in week 12 en week 20. Van de 71 patiënten die subcutaan 180 mg risankizumab kregen en 70 patiënten die subcutaan 360 mg risankizumab kregen, bereikte respectievelijk 56% en 57% een klinische respons in week 24.

COMMAND

In het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling COMMAND werden 548 patiënten beoordeeld met een klinische respons na 12 weken intraveneuze inductiebehandeling met risankizumab in het INSPIRE-onderzoek. Patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel een onderhoudsschema met subcutaan 180 mg of subcutaan 360 mg risankizumab eenmaal per 8 weken, ofwel stopzetting van de risankizumab-inductie en subcutaan toediening van placebo eenmaal per 8 weken, gedurende maximaal 52 weken.

In COMMAND hadden bij 75% (411/548) van de patiënten een of meer behandelingen met biologicals, JAK-remmers en/of S1P-receptor modulatoren vóór baseline voorafgaand aan de inductie gefaald (onvoldoende respons of intolerantie). Van deze 411 patiënten hadden bij 407 (99%) biologicals gefaald en bij 78 (19%) hadden JAK-remmers gefaald.

In COMMAND bereikte een significant groter percentage van de hierboven vermelde 548 patiënten die werden behandeld met subcutaan 180 mg risankizumab of subcutaan 360 mg risankizumab het primaire eindpunt van klinische remissie volgens de aMS in week 52, vergeleken met placebo (zie tabel 6). De resultaten van het primaire eindpunt en van de belangrijkste secundaire eindpunten worden gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten in COMMAND in week 52 (64 weken na de start van de inductiedosis)

Eindpunt	Risankizumab intraveneuze inductie/ placebo subcutaan+ (N=183) %	Risankizumab intraveneuze inductie/ risankizumab 180 mg subcutaan (N=179) %	Risankizumab intraveneuze inductie/ risankizumab 360 mg subcutaan (N=186) %	Behandelingsverschil (97,5%-BI)**	
				Risankizumab intraveneuze inductie/ risankizumab 180 mg subcutaan	Risankizumab intraveneuze inductie/ risankizumab 360 mg subcutaan
Ziekteactiviteit en symptomen van CU					
Klinische remissie ^{ab}	25%	40%	38%	16% ^h [6%; 27%]	14% ^h [4%; 24%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	23% (N=138)	37% (N=134)	29% (N=139)	13% [1%; 26%]	6% [-6%; 18%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	31% (N=45)	51% (N=45)	62% (N=47)	20% [-3%; 43%]	31% [8%; 53%]
Behouden van klinische remissie ^c	40% (N=53)	70% (N=44)	50% (N=40)	29% ^h [7%; 51%]	13% ^k [-11%; 36%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	37% (N=35)	65% (N=26)	44% (N=25)	28% [0%; 56%]	7% [-22%; 36%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	44% (N=18)	77% (N=18)	60% (N=15)	33% [-2%; 67%]	16% [-23%; 54%]
Klinische remissie zonder corticosteroïden ^d	25%	40%	37%	16% ^h [6%; 26%]	14% ^h [3%; 24%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	23% (N=138)	36% (N=134)	29% (N=139)	13% [0%; 25%]	6% [-6%; 18%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	31% (N=45)	51% (N=45)	60% (N=47)	20% [-3%; 43%]	28% [6%; 51%]
Klinische response ^e	52%	68%	62%	17% ⁱ [6%; 28%]	11% ^j [0%; 23%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	46% (N=138)	63% (N=134)	57% (N=139)	18% [4%; 31%]	11% [-2%; 25%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	71% (N=45)	82% (N=45)	79% (N=47)	11% [-9%; 31%]	8% [-13%; 28%]
Endoscopische en histologische beoordeling					
Genezing van de mucosa ^f	32%	51%	48%	20% ^h [9%; 31%]	17% ^h [7%; 28%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	30% (N=138)	48% (N=134)	39% (N=139)	17% [4%; 30%]	8% [-4%; 21%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	36% (N=45)	60% (N=45)	76% (N=47)	24% [1%; 47%]	41% [19%; 62%]
Histologisch-endoscopische genezing van de mucosa ^g	23%	43%	42%	20% ^h [10%; 31%]	20% ^h [10%; 30%]
Met falen van biological en/of JAK-remmer	22% (N=138)	39% (N=134)	33% (N=139)	17% [5%; 29%]	11% [-1%; 23%]
Zonder falen van biological en/of JAK-remmer	29% (N=45)	55% (N=45)	69% (N=47)	26% [3%; 49%]	40% [19%; 62%]

* De groep met alleen inductiebehandeling bestond uit patiënten die een klinische respons op inductiebehandeling met risankizumab hadden bereikt en gerandomiseerd waren naar placebo in het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (COMMAND).

++ Gecorrigeerd verschil voor het totale behandelingsverschil

a Primair eindpunt

b Klinische remissie volgens aMS: SFS ≤ 1 , en niet hoger dan bij baseline, RBS = 0, en ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid

c Klinische remissie volgens aMS in week 52 bij patiënten die klinische remissie bereikten aan het einde van de inductiebehandeling

d Klinische remissie volgens aMS in week 52 en corticosteroïdenvrij gedurende ≥ 90 dagen

e Klinische respons volgens aMS: afname ten opzichte van baseline ≥ 2 punten en $\geq 30\%$, en een afname van RBS ≥ 1 of een absolute RBS ≤ 1

f ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid

g ES ≤ 1 zonder aanwijzing voor broosheid en Geboes-score $\leq 3,1$ (wat duidt op infiltratie van neutrofielen in $< 5\%$ van de crypten, geen vernietiging van crypten en geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel)

h Statistisch significant indien gecorrigeerd voor multiplicititeit, voor de vergelijking van risankizumab vs. placebo ($p < 0,001$).

i Nominale $p \leq 0,01$, vergelijking risankizumab vs. placebo

j Nominale $p \leq 0,05$, vergelijking risankizumab vs. placebo

k $p = 0,2234$

Klinische ziekteactiviteit en symptomen

In week 52 had een significant groter percentage patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo, geen abdominale pijn (respectievelijk 47% en 30%; $p < 0,001$) en geen stoelgangsnood (respectievelijk 54% en 31%; $p < 0,00001$). In week 52 had een groter percentage patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo, geen stoelgangsnood (respectievelijk 49% en 31%; $p < 0,001$) en in week 52 had een numeriek hoger percentage patiënten geen abdominale pijn, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo (respectievelijk 38% en 30%; $p = 0,0895$).

Andere symptomen van CU

In week 52 was het percentage patiënten die geen nachtelijke stoelgang hadden, groter bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo (respectievelijk 42% en 43% vs. 30% respectievelijk $p < 0,01$ en $p < 0,001$).

In week 52 was het percentage patiënten die geen tenesmus hadden groter bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo (respectievelijk 37% en 37% vs. 23%; $p < 0,01$).

CU-gerelateerde ziekenhuisopnames

Gevallen van CU-gerelateerde ziekenhuisopnames tot en met week 52 waren numeriek lager bij patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo (respectievelijk 0,6 per 100 patiëntjaren en 1,2 per 100 patiëntjaren vs. 3,1 per 100 patiëntjaren; respectievelijk $p = 0,0949$ en $p = 0,2531$).

Endoscopische en histologische beoordeling

Endoscopische remissie (normalisatie van het endoscopisch uiterlijk van de mucosa) is gedefinieerd als ES = 0. In week 12 van INSPIRE bereikte een significant groter percentage patiënten die werden behandeld met risankizumab endoscopische remissie, vergeleken met placebo (respectievelijk 11% en 3%; $p < 0,00001$). In week 52 van COMMAND bereikte een significant groter percentage patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab endoscopische remissie, vergeleken met placebo (respectievelijk 23% en 24% vs. 15%; $p < 0,05$).

Genezing van de diepe mucosa is gedefinieerd als ES = 0 en een Geboes-score $< 2,0$ (wat duidt op geen neutrofielen in crypten of lamina propria en geen toename van eosinofielen, geen vernietiging van crypten en geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel). In week 12 van INSPIRE bereikte een significant groter percentage patiënten die werden behandeld met risankizumab, vergeleken met placebo, genezing van de diepe mucosa (respectievelijk 6% en 1%; $p < 0,00001$). In week 52 van COMMAND bereikte een numeriek hoger percentage patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo, genezing van de diepe mucosa (respectievelijk 13% en 16% vs. 10%; respectievelijk $p = 0,2062$ en $p = 0,0618$).

In COMMAND werd behoud van genezing van de mucosa in week 52 (ES ≤ 1 zonder broosheid) waargenomen bij een groter percentage patiënten die werden behandeld met intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab, vergeleken met intraveneus risankizumab/placebo, bij patiënten die genezing van de mucosa bereikten aan het einde van de inductie (respectievelijk 74% en 54% vs. 47%; respectievelijk $p < 0,01$ en $p = 0,5629$).

Noodbehandeling

Tijdens COMMAND kregen patiënten die verlies van respons hadden op subcutane behandeling met risankizumab, noodbehandeling met risankizumab (één intraveneuze inductiedosis, gevolgd door subcutaan 360 mg eenmaal per 8 weken). Bij deze patiënten, in de behandelingsgroepen van subcutaan 180 mg risankizumab en subcutaan 360 mg risankizumab, bereikten respectievelijk 85% (17/20) en 74% (26/35) een klinische respons in week 52. Daarnaast bereikten 24% (6/25) en 35% (13/37) van de patiënten klinische remissie volgens de aMS, en bereikten 38% (10/26) en 45% (17/38) van de patiënten endoscopische verbetering in week 52 in de behandelingsgroep van respectievelijk subcutaan 180 mg risankizumab en subcutaan 360 mg risankizumab.

Responders in week 24

In totaal kregen 100 patiënten die na een inductiebehandeling van 12 weken geen klinische respons hadden, een subcutane dosis van ofwel 180 mg (N=56) of 360 mg (N=44) risankizumab in week 12 en week 20. Ze hadden een klinische respons in week 24 en bleven gedurende maximaal 52 weken eenmaal per 8 weken subcutaan 180 mg of subcutaan 360 mg risankizumab krijgen in COMMAND. Van deze patiënten bereikten 46% en 45% klinische respons volgens de aMS in week 52, en 18% en 23% bereikten klinische remissie volgens de aMS in week 52 voor respectievelijk subcutaan 180 mg en 360 mg risankizumab.

Gezondheidsgerelateerde resultaten en resultaten voor kwaliteit van leven

Patiënten die werden behandeld met risankizumab bereikten klinisch relevante verbeteringen ten opzichte van baseline voor de IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie), vergeleken met placebo. Veranderingen ten opzichte van baseline voor de totale IBDQ-score in week 12 met risankizumab, vergeleken met placebo, waren respectievelijk 42,6 en 24,3. Veranderingen ten opzichte van baseline voor de totale IBDQ-score in week 52 waren 52,6, 50,3 en 35,0 bij patiënten behandeld met respectievelijk intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab, intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/placebo.

Vergeleken met placebo hadden patiënten die risankizumab kregen een significant grotere verbetering wat betreft vermoeidheid, zoals gemeten met de FACIT-F-score, in week 12 ten opzichte van baseline. Met risankizumab, vergeleken met placebo, waren veranderingen in de FACIT-F-score in week 12 ten opzichte van baseline respectievelijk 7,9 en 3,3. Veranderingen in de FACIT-F-score in week 52 ten opzichte van baseline waren 10,9, 10,3 en 7,0 bij patiënten behandeld met respectievelijk intraveneus risankizumab/subcutaan 180 mg risankizumab, intraveneus risankizumab/subcutaan 360 mg risankizumab en intraveneus risankizumab/placebo.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Skyrizi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van risankizumab was vergelijkbaar tussen plaque psoriasis en artritis psoriatica, en tussen de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Absorptie

Risankizumab vertoonde een lineair farmacokinetisch profiel met dosisproportionele toename van de blootstelling over het dosisbereik van 18 tot 360 mg en 0,25 tot 1 mg/kg subcutaan toegediend, en over het dosisbereik van 200 tot 1.800 mg en 0,01 tot 5 mg/kg intraveneus toegediend.

Na subcutane toediening van risankizumab werden piekplasmaconcentraties bereikt tussen 3 en 14 dagen na de toediening met een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van 74-89%. Bij een dosering van 150 mg in week 0, week 4 en daarna eenmaal per 12 weken, bedroegen de geschatte steady-state piek- en dalplasmaconcentraties respectievelijk 12 en 2 µg/ml.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn die werden behandeld met een intraveneuze inductiedosis van 600 mg in week 0, 4 en 8, gevolgd door een subcutane onderhoudsdosis van 360 mg in week 12 en daarna eenmaal per 8 weken, worden de maximale mediane piek- en dalconcentraties geschat op respectievelijk 156 en 38,8 µg/ml tijdens de inductieperiode (week 8-12) en de mediane piek- en dalconcentraties bij steady-state op respectievelijk 28,0 en 8,13 µg/ml tijdens de onderhoudsperiode (week 40-48).

Bij patiënten met colitis ulcerosa die werden behandeld met een intraveneuze inductiedosis van 1200 mg in week 0, 4 en 8, gevolgd door een subcutane onderhoudsdosis van 180 mg of 360 mg in week 12 en daarna eenmaal per 8 weken, worden de maximale mediane piek- en dalconcentraties geschat op respectievelijk 350 en 87,7 µg/ml tijdens de inductieperiode (week 8-12) en worden de mediane piek- en dalconcentraties bij steady-state geschat op respectievelijk 19,6 en 4,64 µg/ml voor de subcutane dosis van 180 mg en 39,2 en 9,29 µg/ml voor de subcutane dosis van 360 mg tijdens de onderhoudsperiode (week 40-48).

Distributie

Het gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie) steady-state distributievolume (V_{ss}) van risankizumab was 11,4 ($\pm$ 2,7) liter in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis, wat erop wijst dat de distributie van risankizumab hoofdzakelijk beperkt blijft tot de vasculaire en interstitiële ruimten. Bij een typische patiënt van 70 kg met de ziekte van Crohn was V_{ss} 7,68 l.

Biotransformatie

Therapeutische IgG monoklonale antilichamen worden gewoonlijk op dezelfde manier als endogene IgG's via katabole routes afgebroken in kleine peptiden en aminozuren. Risankizumab wordt naar verwachting niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen.

Eliminatie

De gemiddelde ($\pm$ standaarddeviatie) systemische klaring (CL) van risankizumab bedroeg 0,3 ($\pm$ 0,1) liter/dag in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van risankizumab varieerde van 28 tot 29 dagen in fase 3-onderzoeken bij patiënten met psoriasis. Voor een typische patiënt van 70 kg met de ziekte van Crohn was de CL 0,30 l/dag en de terminale eliminatiehalfwaardetijd 21 dagen.

Als IgG1 monoklonaal antilichaam zal risankizumab naar verwachting niet via glomerulusfiltratie in de nieren worden gefilterd of als intact molecuul in de urine worden uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Risankizumab vertoonde een lineair farmacokinetisch profiel met min of meer dosisproportionele toenames in systemische blootstelling (C_{max} en AUC) in de beoordeelde dosisbereiken van 18 mg tot 360 mg of 0,25 mg/kg tot 1 mg/kg subcutane toediening en 200 tot 1.800 mg en 0,01 mg/kg tot 5 mg/kg intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen of proefpersonen met psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Interacties

Onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd bij patiënten met plaque psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa om het effect van herhaalde toediening van risankizumab op de farmacokinetiek van cytochroom P450 (CYP)-gevoelige onderzoekssubstraten te beoordelen. De blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), metoprolol (CYP2D6-substraat) en midazolam (CYP3A4-substraat) na behandeling met risankizumab was vergelijkbaar met de blootstellingen voorafgaand aan de behandeling met risankizumab, wat erop wijst dat er geen sprake is van interacties door deze enzymen die klinisch van betekenis zijn.

Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat de blootstelling aan risankizumab niet werd beïnvloed door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die tijdens de klinische onderzoeken door sommige patiënten met plaque psoriasis werden gebruikt. Een vergelijkbare afwezigheid van beïnvloeding door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen werd op basis van farmacokinetische populatieanalyse waargenomen bij de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van risankizumab bij pediatrische patiënten jonger dan 16 jaar is niet vastgesteld. Van de 1.574 patiënten met de ziekte van Crohn die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 12 in de leeftijd van 16 tot 17 jaar. De blootstellingen aan risankizumab bij patiënten van 16 tot 17 jaar met de ziekte van Crohn waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyses bleek leeftijd geen significante invloed te hebben op de blootstellingen aan risankizumab.

Ouderen

Van de 2.234 patiënten met plaque psoriasis die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 243 in de leeftijd van 65 jaar of ouder en waren 24 patiënten 75 jaar of ouder. Van de 1.574 patiënten met de ziekte van Crohn die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 72 in de leeftijd van 65 jaar of ouder en waren 5 patiënten 75 jaar of ouder. Van de 1512 patiënten met colitis ulcerosa die werden blootgesteld aan risankizumab, waren er 103 in de leeftijd van 65 jaar of ouder en waren 8 patiënten 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in de blootstelling aan risankizumab waargenomen tussen oudere en jongere patiënten die risankizumab kregen.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van een verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van risankizumab te bepalen. In farmacokinetische populatieanalyses hadden de serumcreatininespiegels, de creatinineklaring en de leverfunctiewaarden (ALAT/ASAT/bilirubine) geen invloed van betekenis op de klaring van risankizumab bij patiënten met psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Als IgG1 monoklonaal antilichaam wordt risankizumab hoofdzakelijk geëlimineerd via intracellulair katabolisme en er wordt niet verwacht dat het wordt gemetaboliseerd via hepatische cytochroom P450-enzymen of wordt uitgescheiden door de nieren.

Lichaamsgewicht

De klaring en het distributievolume van risankizumab nemen toe naarmate het lichaamsgewicht toeneemt, wat tot een verminderde werkzaamheid kan leiden in patiënten met een hoog lichaamsgewicht (> 130 kg). Lichaamsgewicht had geen klinisch relevante impact op blootstelling aan risankizumab of werkzaamheid bij artritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Deze bevinding is echter gebaseerd op een beperkt aantal patiënten met plaque psoriasis. Aanpassing van de dosis op basis van lichaamsgewicht wordt momenteel niet aanbevolen.

Geslacht of ras

De klaring van risankizumab werd bij volwassen patiënten met plaque psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa niet significant beïnvloed door geslacht of ras. Er werden in klinische farmacokinetische onderzoeken met gezonde vrijwilligers geen verschillen van betekenis in de blootstelling aan risankizumab waargenomen bij Chinese of Japanse patiënten in vergelijking met Kaukasische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering, waaronder farmacologische veiligheidsbeoordelingen en een uitgebreid pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij Cynomolgus- apen met doses tot 50 mg/kg/week, die tot blootstellingen leiden van 10 keer de klinische blootstelling tijdens inductie met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 600 mg en 39 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken subcutaan 360 mg voor de ziekte van Crohn. Voor colitis ulcerosa waren blootstellingen 5 keer de klinische blootstelling tijdens inductie met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 1200 mg en 65 of 32 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken subcutaan 180 mg of 360 mg.

Er zijn geen mutageniteits- en carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met risankizumab. In een 26 weken durend chronisch toxicologisch onderzoek bij Cynomolgus- apen met doses tot 50 mg/kg/week (7 keer de klinische blootstelling tijdens inductie met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 600 mg en 28 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken subcutaan 360 mg voor de ziekte van Crohn en 3 keer de klinische blootstelling tijdens inductiebehandeling met een dosis van eenmaal per 4 weken intraveneus 1200 mg en 45 of 23 keer de klinische blootstelling tijdens een onderhoudsbehandeling van eenmaal per 8 weken subcutaan 180 mg of 360 mg voor colitis ulcerosa), werden er geen pre-neoplastische of neoplastische laesies waargenomen en werden er geen ongewenste effecten op het gebied van immunotoxiciteit of cardiovasculaire bijwerkingen opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Skyrizi 180 mg en 360 mg oplossing voor injectie in een patroon en Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Natriumacetaattrihydraat
Azijnzuur
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Dinatriumsuccinaat-hexahydraat
Polysorbaat 20
Sorbitol
Barnsteenzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De patroon of voorgevulde spuit(en) mag (mogen) tot 24 uur buiten de koelkast worden bewaard (tot maximaal 25°C).

De patroon of voorgevulde spuit(en) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Skyrizi 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Een oplossing van 360 mg in een patroon voor eenmalig gebruik, gemaakt met cyclische-olefinehars met een rubberen septum gecoat met chloorbutyl en rubberen zuiger gecoat met chloorbutyl als materialen die in contact komen met het product, en een dop van hars. In de verpakking van het patroonsysteem zit ook een zogenoemde 'on-body injector' (toedieningshulpmiddel). Het vloeistofpad in de on-body injector bevat slangen van polyvinylchloride (pvc) en een roestvrijstalen naald van 29 gauge. De on-body injector bevat zilveroxide-zink-batterijen en een zelfklevende huidpleister van polyester met een acryl kleefmiddel. Het toedieningshulpmiddel is ontworpen voor gebruik met de meegeleverde patroon met 360 mg.

Skyrizi 360 mg is leverbaar in verpakkingen met 1 patroon en 1 on-body injector.

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een patroon

Een oplossing van 180 mg in een patroon voor eenmalig gebruik, gemaakt met cyclische-olefinehars met een rubberen septum gecoat met chloorbutyl en rubberen zuiger gecoat met chloorbutyl als materialen die in contact komen met het product, en een dop van hars. In de verpakking van het patroonsysteem zit ook een zogenoemde 'on-body injector' (toedieningshulpmiddel). Het vloeistofpad in de on-body injector bevat slangen van polyvinylchloride (pvc) en een roestvrijstalen naald van 29 gauge. De on-body injector bevat zilveroxide-zink-batterijen en een zelfklevende huidpleister van polyester met een acryl kleefmiddel. Het toedieningshulpmiddel is ontworpen voor gebruik met de meegeleverde patroon met 180 mg.

Skyrizi 180 mg is leverbaar in verpakkingen met 1 patroon en 1 on-body injector.

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en naalddop, met ingebouwde automatische naaldbeschermer.

Skyrizi 90 mg is verkrijgbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuiten.

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en naalddop, met ingebouwde automatische naaldbeschermer.

Skyrizi 180 mg is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 en 2 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Skyrizi 180 mg en 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Vóór het injecteren moet de verpakking uit de koelkast worden gehaald en moet deze gedurende 45 tot 90 minuten op kamertemperatuur worden gebracht, buiten direct zonlicht, zonder de patroon uit de doos te halen.

Het wordt aangeraden de patroon vóór gebruik visueel te inspecteren. De oplossing is vrij van vreemde deeltjes en praktisch vrij van productgerelateerde deeltjes. Skyrizi mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is, of grote deeltjes bevat. De patroon mag niet worden geschud.

De oplossing moet kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig zijn.

Skyrizi 90 mg en 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Vóór het injecteren moet de verpakking uit de koelkast worden gehaald en moet deze gedurende 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur worden gebracht, buiten direct zonlicht, zonder de voorgevulde spuiten uit de doos te halen.

Het wordt aangeraden de voorgevulde spuit vóór gebruik visueel te inspecteren. De oplossing kan een paar doorzichtige tot witte productgerelateerde deeltjes bevatten. Skyrizi mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of grote deeltjes bevat. De voorgevulde spuit mag niet worden geschud.

De 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit moet kleurloos tot lichtgeel en helder tot licht opaalachtig zijn.

De 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit moet kleurloos tot geel en helder tot licht opaalachtig zijn.

Algemene voorzorgsmaatregelen

Uitgebreide instructies voor gebruik zijn te vinden in de bijsluiter.

Elke on-body injector met patroon en elke voorgevulde spuit zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Skyrizi 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

EU/1/19/1361/005

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een patroon

EU/1/19/1361/007

Skyrizi 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/19/1361/006

Skyrizi 180 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/19/1361/008

EU/1/19/1361/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2019
Datum van laatste verlenging: 5 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.