

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone  
Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

Jede Patrone enthält 360 mg Risankizumab in 2,4 ml Lösung.

Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 90 mg Risankizumab in 1 ml Lösung.

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung (nur 90 mg Injektionslösung)

Dieses Arzneimittel enthält 164 mg Sorbitol pro 360-mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

### Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

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

### Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Skyrizi indiziert ist, vorgesehen.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8, gefolgt von 360 mg als subkutane Injektion in Woche 12 und danach alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Die Dosierung des intravenösen Anfangsschemas ist Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Skyrizi 600 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, zu entnehmen.

### Versäumte Einnahme

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*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).  
Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten  $\geq 65$  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 zur Behandlung von Morbus Crohn bei Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

#### *Übergewichtige Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Skyrizi wird als subkutane Injektion verabreicht.

Die Injektion sollte in den Oberschenkel oder Bauch verabreicht werden. Skyrizi sollte nicht in Stellen injiziert werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, blutunterlaufen, gerötet, verhärtet oder geschädigt ist.

#### *Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone*

Nach entsprechender Schulung zur subkutanen Injektionstechnik mit dem On-Body-Injektor können Patienten Skyrizi selbst injizieren. Die Patienten sind anzuweisen, vor der Anwendung den Abschnitt „Wie Skyrizi gespritzt wird“ im letzten Teil der Packungsbeilage zu lesen.

#### *Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*

Dieses Arzneimittel muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Um die vollständige 360-mg-Dosis zu verabreichen, müssen vier Fertigspritzen injiziert werden. Die vier Injektionen sind an anatomisch unterschiedlichen Stellen zu verabreichen (siehe Hinweise zur Verabreichung in der Packungsbeilage).

### **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 biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten 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 Impfeempfehlungen 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

##### *Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Patrone, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

##### *Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*

##### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 164 mg Sorbitol pro 360-mg-Dosis.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 360-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „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. Wechselwirkungen 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 Immunsuppressivtherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, 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.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege (von 13,0 % bei Psoriasis bis 15,6 % bei Morbus Crohn).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Risankizumab aus klinischen Studien (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen anhand folgender Häufigkeitskategorien gegliedert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1. Auflistung von Nebenwirkungen**

| <b>Systemorganklasse</b>  | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkungen</b>  |
|---|-------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | Sehr häufig       | Infektionen der oberen Atemwege <sup>a</sup>                                     |
|   | Häufig            | Tinea-Infektionen <sup>b</sup>   |
|   | Gelegentlich      | Follikulitis   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | Häufig            | Kopfschmerz <sup>c</sup>   |
| Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes  | Häufig            | Pruritus<br>Hautausschlag  |
|   | Gelegentlich      | Urtikaria  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  | Häufig            | Fatigue/Ermüdung <sup>d</sup><br>Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>e</sup> |
| <sup>a</sup> Einschließlich Atemwegsinfektion (viral, bakteriell oder nicht näher spezifiziert), Sinusitis (darunter akute Form), Rhinitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis (darunter virale Form), Tonsillitis, Laryngitis, Tracheitis<br><sup>b</sup> Einschließlich Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea versicolor, Tinea manuum, Onychomykose, Tinea-Infektion<br><sup>c</sup> Einschließlich Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz, Sinuskopfschmerzen<br><sup>d</sup> Einschließlich Fatigue/Ermüdung, Asthenie |                   |  |

<sup>c</sup> Einschließlich blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem, Hämatom, Blutung, Reizung, Schmerz, Pruritus, Reaktion, Schwellung, Verhärtung, Überempfindlichkeit, Knoten, Hautausschlag, Urtikaria, Bläschen, Erwärmung

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Psoriasis

#### *Infektionen*

Über das gesamte Psoriasis-Programm, einschließlich der Langzeitanwendung von 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 an schwerwiegenden Infektionen betrug 1,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4).

### Morbus Crohn

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Morbus Crohn unter Risankizumab dem Sicherheitsprofil bei Patienten mit Plaque-Psoriasis.

#### *Infektionen*

Die Infektionsrate in den gepoolten Daten aus den 12-wöchigen Induktionsstudien betrug 83,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit Risankizumab 600 mg intravenös behandelt wurden, im Vergleich zu 117,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Placebo. Die Rate schwerwiegender Infektionen betrug 3,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit Risankizumab 600 mg intravenös behandelt wurden, im Vergleich zu 16,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infektionsrate in der 52-wöchigen Erhaltungsstudie betrug 57,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die nach der Risankizumab-Induktionsphase mit Risankizumab 360 mg subkutan behandelt wurden, im Vergleich zu 76,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die nach der Risankizumab-Induktionsphase Placebo erhielten. Die Rate schwerwiegender Infektionen betrug 6,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die nach der Risankizumab-Induktionsphase mit Risankizumab 360 mg subkutan behandelt wurden, im Vergleich zu 5,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die nach der Risankizumab-Induktionsphase Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Immunogenität*

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die in klinischen Studien zu MC bis zu 64 Wochen Risankizumab in der empfohlenen intravenösen Induktions- und subkutanen Erhaltungsdosis erhielten, wurden bei 3,4 % (2/58) bzw. bei 0 % (0/58) der beurteilten Patienten unter Behandlung auftretende Antikörper gegen den Wirkstoff und neutralisierende Antikörper nachgewiesen.

Antikörper gegen Risankizumab, auch neutralisierende Antikörper, waren nicht mit Veränderungen des klinischen Ansprechens oder der Sicherheit assoziiert.

### Ältere Patienten

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Patienten  $\geq 65$  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.

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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: L04AC18

#### 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.

In einer Phase-II-Studie mit MC-Patienten war die Expression von Genen, die mit der IL-23/Th17-Achse assoziiert sind, im Darmgewebe nach Mehrfachgabe von Risankizumab vermindert. In Phase-III-Induktionsstudien bei Morbus Crohn wurde nach Mehrfachgabe auch eine Verringerung von fäkalem Calprotectin (FCP), C-reaktivem Protein (CRP) und IL-22 beobachtet. Die Verringerung von FCP, CRP und IL-22 im Serum wurde bis Woche 52 der Erhaltungsstudie beibehalten.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurden bei 1 419 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die aufgenommenen Studienteilnehmer waren mindestens 16 Jahre alt und wiesen einen Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von 220 bis 450, eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz (SF) von  $\geq 4$  und/oder einen durchschnittlichen täglichen Score für Bauchschmerzen (BS) von  $\geq 2$  sowie einen Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD) von  $\geq 6$  (bzw.  $\geq 4$  bei isolierter Erkrankung des Ileums) auf, abgesehen von einer vorliegenden Verengungskomponente und von einem zentralen Prüfer bestätigt.

Es gab zwei 12-wöchige intravenöse Induktionsstudien (ADVANCE und MOTIVATE), die eine 12-wöchige Verlängerungsphase für Patienten umfassten, die in Woche 12 kein klinisches SF/BS-Ansprechen erreichten ( $\geq 30\%$ ige Verringerung der SF und/oder  $\geq 30\%$ ige Verringerung der BS und beide nicht schlechter als bei Baseline). Auf ADVANCE und MOTIVATE folgte eine 52-wöchige randomisierte Absetzstudie mit subkutaner Erhaltungstherapie (FORTIFY), in die Patienten mit einem klinischen SF/BS-Ansprechen auf die intravenöse Induktionstherapie eingeschlossen wurden, die somit auf eine Behandlungsdauer von mindestens 64 Wochen kamen.

#### ADVANCE und MOTIVATE

In den Studien ADVANCE und MOTIVATE wurden die Studienteilnehmer randomisiert und erhielten in Woche 0, Woche 4 und Woche 8 entweder Risankizumab in einer Dosis von 600 mg (empfohlene Dosis) oder 1 200 mg oder Placebo.

In ADVANCE hatten 58 % (491/850) der Studienteilnehmer nicht auf eine Behandlung mit einem oder mehreren Biologika angesprochen oder diese nicht vertragen (vorheriges Versagen der Biologikatherapie) und 42 % (359/850) hatten nicht auf eine Behandlung mit konventionellen Therapien, aber nicht mit Biologika (kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie) angesprochen oder diese nicht vertragen. In ADVANCE waren von den Studienteilnehmern ohne vorheriges Versagen der Biologikatherapie 87 % (314/359) noch nicht mit einem Biologikum behandelt worden und die restlichen 13 % hatten ein Biologikum erhalten, wiesen jedoch kein Behandlungsversagen und keine Unverträglichkeit auf. Alle Patienten in MOTIVATE hatten ein vorheriges Versagen der Biologikatherapie.

In beiden Studien erreichte ein größerer Anteil der mit Risankizumab behandelten Patienten in Woche 12 die koprimären Endpunkte einer klinischen Remission und eines endoskopischen Ansprechens als unter Placebo. Ein erweitertes klinisches SF/BS-Ansprechen und eine klinische Remission waren bei den mit Risankizumab behandelten Patienten bereits in Woche 4 signifikant und verbesserten sich bis Woche 12 weiter (Tabelle 2).

**Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse in den Studien ADVANCE und MOTIVATE**

|   | ADVANCE                           |  |   | MOTIVATE                          |  |   |
|---|-----------------------------------|--|---|-----------------------------------|--|---|
|   | Placebo<br>i.v.<br>(N = 175)<br>% | Risankizumab<br>600 mg i.v.<br>(N = 336) % | Behandlungs-<br>unterschied <sup>d</sup><br>(95 %-CI) | Placebo<br>i.v.<br>(N = 187)<br>% | Risankizumab<br>600 mg i.v.<br>(N = 191) % | Behandlungs-<br>unterschied <sup>d</sup><br>(95 %-CI) |
| <b>Koprimäre Endpunkte</b>  |                                   |  |   |                                   |  |   |
| <b>Klinische<br/>Remission in<br/>Woche 12<sup>e</sup></b>  | 22 %                              | 43 %                                       | 22 %<br>[14 %, 30 %] <sup>a</sup>                     | 19 %                              | 35 %                                       | 15 %<br>[6 %; 24 %] <sup>b</sup>                      |
| <b>Endoskopisches<br/>Ansprechen in<br/>Woche 12<sup>f</sup></b>  | 12 %                              | 40 %                                       | 28 %<br>[21 %, 35 %] <sup>a</sup>                     | 11 %                              | 29 %                                       | 18 %<br>[10 %, 25 %] <sup>a</sup>                     |
| <b>Weitere Endpunkte</b>  |                                   |  |   |                                   |  |   |
| <b>Erweitertes<br/>klinisches<br/>SF/BS-<br/>Ansprechen in<br/>Woche 4<sup>g</sup></b>  | 31 %                              | 46 %                                       | 15 %<br>[6 %; 23 %] <sup>b</sup>                      | 32 %                              | 45 %                                       | 14 %<br>[4 %; 23 %] <sup>c</sup>                      |
| <b>Erweitertes<br/>klinisches<br/>SF/BS-<br/>Ansprechen in<br/>Woche 12<sup>g</sup></b>   | 42 %                              | 63 %                                       | 21 %<br>[12 %, 30 %] <sup>a</sup>                     | 39 %                              | 62 %                                       | 23 %<br>[13 %, 33 %] <sup>a</sup>                     |
| <b>CDAI &lt; 150 in<br/>Woche 4</b>   | 10 %                              | 18 %                                       | 8 %<br>[1 %; 14 %] <sup>c</sup>                       | 11 %                              | 21 %                                       | 10 %<br>[2 %; 17 %] <sup>c</sup>                      |
| <b>CDAI &lt; 150 in<br/>Woche 12</b>  | 25 %                              | 45 %                                       | 21 %<br>[12 %, 29 %] <sup>a</sup>                     | 20 %                              | 42 %                                       | 22 %<br>[13 %, 31 %] <sup>a</sup>                     |
| <b>Mukosaheilung<br/>in Woche 12<sup>h</sup></b>  | (n = 173)<br>8 %                  | (n = 336)<br>21 %                          | 14 %<br>[8 %, 19 %] <sup>a</sup>                      | (n = 186)<br>4 %                  | (n = 190)<br>14 %                          | 9 %<br>[4 %; 15 %] <sup>b</sup>                       |
| <b>Endoskopische<br/>Remission in<br/>Woche 12<sup>i</sup></b>  | 9 %                               | 24 %                                       | 15 %<br>[9 %, 21 %] <sup>a</sup>                      | 4 %                               | 19 %                                       | 15 %<br>[9 %, 21 %] <sup>a</sup>                      |
| <p><sup>a</sup> Statistisch signifikant unter Multiplizitätskontrolle für den Vergleich von Risankizumab mit Placebo (p &lt; 0,001)</p> <p><sup>b</sup> Statistisch signifikant unter Multiplizitätskontrolle für den Vergleich von Risankizumab mit Placebo (p ≤ 0,01)</p> <p><sup>c</sup> Nominal p ≤ 0,05 Risankizumab im Vergleich zu Placebo</p> <p><sup>d</sup> Angepasster Behandlungsunterschied</p> <p><sup>e</sup> Klinische Remission basierend auf SF/BS: durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz von ≤ 2,8 und nicht schlechter als bei Baseline und durchschnittlicher täglicher Score für Bauchschmerzen von ≤ 1 und nicht schlechter als bei Baseline</p> <p><sup>f</sup> Endoskopisches Ansprechen: Verringerung des SES-CD um mehr als 50 % gegenüber Baseline oder Verringerung um mindestens 2 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-Score von 4 und isolierter Erkrankung des Ileums</p> <p><sup>g</sup> Erweitertes klinisches SF/BS-Ansprechen: ≥ 60%ige Verringerung der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und/oder ≥ 35%ige Verringerung des durchschnittlichen täglichen Scores für Bauchschmerzen, beide nicht schlechter als bei Baseline, und/oder klinische Remission</p> <p><sup>h</sup> Mukosaheilung: SES-CD-Subscore für Geschwüre auf der Oberfläche von 0 bei Patienten mit einem Subscore von ≥ 1 bei Baseline</p> <p><sup>i</sup> Endoskopische Remission: SES-CD von ≤ 4 und mindestens 2 Punkte niedriger als bei Baseline und kein Subscore einer einzelnen Variable &gt; 1.</p> |                                   |  |   |                                   |  |   |

In Woche 12 erreichte ein größerer Anteil der mit Risankizumab behandelten Patienten eine Verringerung des CDAI um mindestens 100 Punkte gegenüber Baseline als unter Placebo (ADVANCE: Risankizumab = 60 %, Placebo = 37 %,  $p < 0,001$ ; MOTIVATE: Risankizumab = 60 %, Placebo = 30 %,  $p < 0,001$ ).

In Woche 12 erreichte ein größerer Anteil der mit Risankizumab behandelten Patienten sowohl ein erweitertes klinisches SF/BS-Ansprechen als auch ein endoskopisches Ansprechen als unter Placebo (ADVANCE: Risankizumab = 31 %, Placebo = 8 %,  $p < 0,001$ ; MOTIVATE: Risankizumab = 21 %, Placebo = 7 %,  $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse für die koprimären Endpunkte für die Untergruppen (ohne Berücksichtigung von Multiplizität) von Patienten mit und ohne vorheriges Versagen der Biologikatherapie sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 in den Untergruppen von Studienteilnehmern mit vorherigem Versagen der Biologikatherapie und bei Patienten ohne vorheriges Versagen der Biologikatherapie in ADVANCE**

|  | ADVANCE       |                     |                                  |
|--|---------------|---------------------|----------------------------------|
|  | Placebo i.v.  | Risankizumab 600 mg | Behandlungsunterschied (95 %-CI) |
| <b>Klinische Remission gemäß SF/BS-Score</b>   |               |                     |                                  |
| Vorheriges Versagen der Biologikatherapie      | 23 % (n = 97) | 41 % (n = 195)      | 18 % [7 %, 29 %]                 |
| Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie | 21 % (n = 78) | 48 % (n = 141)      | 27 % [15 %, 39 %]                |
| <b>Endoskopisches Ansprechen</b>               |               |                     |                                  |
| Vorheriges Versagen der Biologikatherapie      | 11 % (n = 97) | 33 % (n = 195)      | 21 % [12 %, 31 %]                |
| Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie | 13 % (n = 78) | 50 % (n = 141)      | 38 % [27 %, 49 %]                |

In ADVANCE erreichte ein größerer Anteil der mit Risankizumab behandelten Patienten mit und ohne vorheriges Versagen einer Biologikatherapie einen CDAI  $< 150$  als unter Placebo (mit vorherigem Versagen der Biologikatherapie: Risankizumab = 42 %, Placebo = 26 %; kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie: Risankizumab = 49 %, Placebo = 23 %).

#### *MC-bedingte Hospitalisierungen*

Die Raten der MC-bedingten Hospitalisierungen bis Woche 12 waren bei den mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmern niedriger als unter Placebo (ADVANCE, Risankizumab = 3 %, Placebo = 12 %,  $p < 0,001$ ; MOTIVATE, Risankizumab = 3 %, Placebo = 11 %,  $p \leq 0,01$ ).

#### FORTIFY

In der Erhaltungsstudie FORTIFY wurden 462 Studienteilnehmer mit klinischem SF/BS-Ansprechen auf eine 12-wöchige Induktionstherapie mit Risankizumab intravenös in den Studien ADVANCE und MOTIVATE untersucht. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder weiterhin ein Erhaltungsschema mit Risankizumab 360 mg subkutan (empfohlene Dosis) oder Risankizumab 180 mg s.c. alle 8 Wochen oder sie setzten die Induktionstherapie mit Risankizumab ab und erhielten bis zu 52 Wochen lang alle 8 Wochen Placebo s.c.

Die koprimären Endpunkte waren die klinische Remission in Woche 52 und das endoskopische Ansprechen in Woche 52. Koprimäre Endpunkte wurden auch bei Studienteilnehmern mit und ohne vorheriges Versagen einer Biologikatherapie beurteilt (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse in FORTIFY in Woche 52 (64 Wochen nach Einleitung der Induktionsdosis)**

|   | <b>FORTIFY</b>  |   |   |
|---|---|---|---|
|   | <b>Induktion mit<br/>Risankizumab<br/>i.v./Placebo s.c.<sup>f</sup><br/>(N = 164) %</b> | <b>Induktion mit<br/>Risankizumab<br/>i.v./Risankizumab<br/>360 mg s.c.<br/>(N = 141) %</b> | <b>Behandlungsunterschied<br/>(95 %-CI)</b> |
| <b>Koprimäre Endpunkte</b>  |   |   |   |
| <b>Klinische Remission</b>  | 40 %  | 52 %  | 15 % [5 %, 25 %] <sup>a,g</sup>             |
| Vorheriges Versagen der Biologikatherapie   | 34 % (n = 123)  | 48 % (n = 102)  | 14 % [1 %, 27 %]                            |
| Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie  | 56 % (n = 41)   | 62 % (n = 39)   | 5 % [-16 %, 27 %]                           |
| <b>Endoskopisches Ansprechen</b>  | 22 %  | 47 %  | 28 % [19 %, 37 %] <sup>b,g</sup>            |
| Vorheriges Versagen der Biologikatherapie   | 20 % (n = 123)  | 44 % (n = 102)  | 23 % [11 %, 35 %]                           |
| Kein vorheriges Versagen der Biologikatherapie  | 27 % (n = 41)   | 54 % (n = 39)   | 27 % [6 %, 48 %]                            |
| <b>Weitere Endpunkte</b>  |   |   |   |
| <b>Erweitertes klinisches SF/BS-Ansprechen</b>  | 49 %  | 59 %  | 13 % [2 %, 23 %] <sup>e,g</sup>             |
| <b>Aufrechterhaltung der klinischen Remission<sup>h</sup></b>   | (n = 91)<br>51 %  | (n = 72)<br>69 %  | 21 % [6 %, 35 %] <sup>d,g</sup>             |
| <b>Endoskopische Remission</b>  | 13 %  | 39 %  | 28 % [20 %, 37 %] <sup>c,g</sup>            |
| <b>Mukosaheilung</b>  | (n = 162)<br>10 %   | (n = 141)<br>31 %   | 22 % [14 %, 30 %] <sup>c,g</sup>            |
| <p><sup>a</sup> Statistisch signifikant unter Multiplizitätskontrolle für den Vergleich von Risankizumab mit Placebo (<math>p \leq 0,01</math>).</p> <p><sup>b</sup> Statistisch signifikant unter Multiplizitätskontrolle für den Vergleich von Risankizumab mit Placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><sup>c</sup> Nominal <math>p &lt; 0,001</math> Risankizumab im Vergleich zu Placebo ohne allgemeine Typ-I-Fehlerkontrolle.</p> <p><sup>d</sup> Nominal <math>p \leq 0,01</math> Risankizumab im Vergleich zu Placebo ohne allgemeine Typ-I-Fehlerkontrolle.</p> <p><sup>e</sup> Nominal <math>p \leq 0,05</math> Risankizumab im Vergleich zu Placebo ohne allgemeine Typ-I-Fehlerkontrolle.</p> <p><sup>f</sup> Der Behandlungsarm, der nur die Induktionstherapie erhielt, bestand aus Studienteilnehmern, die ein klinisches Ansprechen auf die Induktionstherapie mit Risankizumab erreichten und in der Erhaltungsstudie (FORTIFY) zu Placebo randomisiert wurden.</p> <p><sup>g</sup> Angepasster Behandlungsunterschied</p> <p><sup>h</sup> Aufrechterhaltung der klinischen Remission: klinische Remission in Woche 52 bei Studienteilnehmern mit klinischer Remission in Woche 0</p> |   |   |   |

Eine tiefe Remission (klinische Remission und endoskopische Remission) wurde in Woche 52 bei den mit Risankizumab i.v./Risankizumab s.c. behandelten Studienteilnehmern häufiger beobachtet als bei

Studienteilnehmern, die Risankizumab i.v./Placebo s.c. erhielten (28 % bzw. 10 %, nominal  $p < 0,001$ ).

In Woche 52 erreichte ein größerer Anteil der mit Risankizumab i.v./Risankizumab s.c. behandelten Patienten einen CDAI  $< 150$  als unter Risankizumab i.v./Placebo s.c. (52 % bzw. 41 %, nominal  $p \leq 0,01$ ). Ein größerer Anteil der mit Risankizumab i.v./Risankizumab s.c. behandelten Studienteilnehmer erreichte eine Verringerung des CDAI um mindestens 100 Punkte gegenüber Baseline im Vergleich zu den mit Risankizumab i.v./Placebo s.c. behandelten Studienteilnehmern (62 % bzw. 48 %, nominal  $p \leq 0,01$ ).

In den Studien ADVANCE und MOTIVATE erhielten 91 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Induktionstherapie mit Risankizumab kein klinisches SF/BS-Ansprechen zeigten, in Woche 12 und Woche 20 eine Dosis Risankizumab 360 mg s.c. Von diesen Studienteilnehmern erreichten 64 % (58/91) in Woche 24 ein klinisches SF/BS-Ansprechen. 33 der Studienteilnehmer, die ein klinisches SF/BS-Ansprechen erreichten, wurden in FORTIFY aufgenommen und erhielten bis zu 52 Wochen lang alle 8 Wochen Risankizumab 360 mg s.c. Von diesen Studienteilnehmern erreichten 55 % (18/33) in Woche 52 eine klinische Remission und 45 % (15/33) ein endoskopisches Ansprechen.

Während FORTIFY hatten 30 Studienteilnehmer einen Verlust des Ansprechens auf die Behandlung mit Risankizumab 360 mg s.c. und erhielten eine Notfallbehandlung mit Risankizumab (eine Einmaldosis 1 200 mg i.v., gefolgt von 360 mg s.c. alle 8 Wochen). Von diesen Studienteilnehmern erreichten 57 % (17/30) in Woche 52 ein klinisches SF/BS-Ansprechen. Darüber hinaus erreichten 20 % (6/30) bzw. 34 % (10/29) der Studienteilnehmer in Woche 52 eine klinische Remission bzw. ein endoskopisches Ansprechen.

#### Ergebnisse zur (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) und des SF-36-Fragebogens beurteilt. Die Verbesserung im Hinblick auf Fatigue wurde anhand der Skala des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) gemessen. Die Arbeitsproduktivität wurde anhand des Work Productivity and Activity Impairment CD (WPAI-CD)-Fragebogens beurteilt.

In Woche 12 von ADVANCE und MOTIVATE erreichten die mit Risankizumab behandelten Studienteilnehmer im Vergleich zu Placebo klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber Baseline im Hinblick auf den IBDQ-Gesamtscore, alle IBDQ-Bereichsscores (Darmsymptome, systemische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), die körperlichen und psychischen Komponenten des SF-36, FACIT-F und WPAI-CD. Für WPAI-CD wurden größere Reduzierung der Beeinträchtigung während der Arbeit, der Beeinträchtigung der Arbeit insgesamt und der Beeinträchtigung der Aktivität in ADVANCE gezeigt. Eine stärkere Reduzierung der Beeinträchtigung der Aktivität wurde in MOTIVATE gezeigt.

Diese Verbesserungen wurden bei den mit Risankizumab i.v./Risankizumab s.c. behandelten Patienten in FORTIFY bis Woche 52 aufrechterhalten.

#### 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 von Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Risankizumab zeigte eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem Anstieg bei Exposition über den Dosisbereich von 18 bis 360 mg und 0,25 bis 1 mg/kg subkutan sowie 200 bis 1 800 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 74–89 %. 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.

Bei Studienteilnehmern mit Morbus Crohn, die mit einer Induktionsdosis von 600 mg intravenös (i.v.) in Woche 0, 4 und 8, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 360 mg subkutan (s.c.) in Woche 12 und danach alle 8 Wochen behandelt wurden, werden die maximalen Peak- und Talkonzentrationen im Median während der Induktionsphase (Woche 8–12) auf 156 bzw. 38,8 µg/ml und die Peak- und Talkonzentrationen im Median im *Steady State* während der Erhaltungsphase (Woche 40–48) auf 28,0 bzw. 8,13 µg/ml geschätzt.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen ( $\pm$  Standardabweichung) im *Steady State* ( $V_{ss}$ ) von Risankizumab betrug in Phase-III-Studien bei Patienten mit Psoriasis 11,4 ( $\pm$  2,7) l. Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung von Risankizumab hauptsächlich auf den vaskulären und den interstitiellen Raum beschränkt ist. Bei einem typischen Morbus-Crohn-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg lag das  $V_{ss}$  bei 7,68 l.

### 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. Bei einem typischen Morbus-Crohn-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg betrug die CL 0,30 l/Tag und die terminale Eliminationshalbwertszeit 21 Tage.

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/Nichtlinearität

Nach subkutaner Verabreichung wies Risankizumab bei gesunden Probanden oder Studienteilnehmern mit Psoriasis oder Morbus Crohn eine lineare Pharmakokinetik mit annähernd dosisproportionalem Anstieg der systemischen Exposition ( $C_{max}$  und AUC) im untersuchten Dosisbereich von 18 bis 360 mg bzw. 0,25 bis 1 mg/kg bei subkutaner Anwendung und 200 bis 1 800 mg bzw. 0,01 bis 5 mg/kg bei intravenöser Anwendung auf.

### Wechselwirkungen

Es wurde eine Studie zu Wechselwirkungen 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 Wechselwirkungen durch diese Enzyme hin.

In populationspharmakokinetischen Analysen zeigte sich, dass die Risankizumab-Exposition nicht durch Begleitmedikationen, die einige Patienten mit Plaque-Psoriasis während der klinischen Studien anwendeten, beeinflusst wurde. Ein ähnlicher fehlender Effekt durch Begleitmedikationen wurde auch bei populationspharmakokinetischen Analysen bei Morbus Crohn beobachtet.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren wurde nicht untersucht. 12 der 1 574 Studienteilnehmer mit Morbus Crohn, die mit Risankizumab behandelt wurden, waren 16 bis 17 Jahre alt. Die Risankizumab-Exposition war bei 16- bis 17-jährigen Patienten mit Morbus Crohn mit der von erwachsenen Patienten vergleichbar. Basierend auf den populationspharmakokinetischen Analysen wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Risankizumab-Exposition festgestellt.

#### *Ältere Patienten*

Von den 2 234 Studienteilnehmern mit Plaque-Psoriasis, die Risankizumab erhielten, waren 243  $\geq$  65 Jahre und 24  $\geq$  75 Jahre alt. Von den 1 574 Studienteilnehmern mit Morbus Crohn, die Risankizumab erhielten, waren 72  $\geq$  65 Jahre und 5  $\geq$  75 Jahre alt. 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 Psoriasis oder Morbus Crohn 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 mit Plaque-Psoriasis. Daher wird momentan eine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts nicht empfohlen.

#### *Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis oder Morbus Crohn hatte das Geschlecht oder die ethnische Abstammung keine bedeutenden Auswirkungen auf die Clearance von Risankizumab. In klinischen Studien zur Pharmakokinetik mit gesunden Probanden wurden zwischen chinesischen oder

japanischen Probanden und kaukasischen Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Risankizumab-Exposition beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich sicherheitspharmakologischer Untersuchungen und einer erweiterten Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität an Javaneraffen mit Dosen von bis zu 50 mg/kg/Woche, entsprechend einer Exposition in Höhe des 10-Fachen der klinischen Exposition während der Induktionsphase (600 mg i.v. alle 4 Wochen) und des 39-Fachen der klinischen Exposition in der Erhaltungsphase (360 mg s.c. alle 8 Wochen), ließen 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 (das 7-Fache der klinischen Exposition während der Induktionsphase (600 mg i.v. alle 4 Wochen) und des 28-Fachen der klinischen Exposition in der Erhaltungsphase (360 mg s.c. alle 8 Wochen)) keine präneoplastischen oder neoplastischen Läsionen und keine unerwünschten immuntoxischen oder kardiovaskulären Wirkungen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

Natriumacetat-Trihydrat (E 262)  
Essigsäure (E 260)  
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)  
Polysorbat 20 (E 432)  
Wasser für Injektionszwecke

#### Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Natriumsuccinat 6 H<sub>2</sub>O  
Polysorbat 20 (E 432)  
Sorbitol (E 420)  
Bernsteinsäure (E 363)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Patrone kann bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (bei bis zu maximal 25 °C) aufbewahrt werden.

Die Patrone bzw. die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

Eine 360-mg-Lösung in einer Einwegpatrone aus zyklischem Olefinharz mit Gummitrennstück und Gummikolben als produktberührende Materialien und einer Kappe aus Harz. Die Patrone wird mit einer Teleskopschraube montiert. Der Patronenmontagesatz ist mit einem On-Body-Injektor (Applikationsgerät) zusammen verpackt. Der Flüssigkeitsweg im On-Body-Injektor besteht aus einem Polyvinylchloridrohr und einer 29-Gauge-Nadel aus Edelstahl. Der On-Body-Injektor enthält Silberoxid-Zink-Batterien und ein Klebepflaster aus Polyester mit einem Acrylkleber. Das Applikationsgerät ist für die Verwendung mit der mitgelieferten 360-mg-Patrone vorgesehen.

Skyrizi 360 mg ist in Packungen mit jeweils 1 Patrone und 1 On-Body-Injektor erhältlich.

### Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Fertigspritze aus Glas mit fester Nadel und Nadelkappe, versehen mit einem automatischen Nadelschutz.

Skyrizi 90 mg ist in Packungen mit 4 Fertigspritzen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

Vor der Injektion ist der Umkarton aus dem Kühlschrank zu nehmen und 45 bis 90 Minuten bei Raumtemperatur ohne direkte Sonneneinstrahlung stehen zu lassen, ohne die Patrone aus dem Umkarton zu entnehmen.

Vor der Verwendung wird eine visuelle Prüfung der Patrone empfohlen. Die Lösung ist frei von Fremdpartikeln und praktisch frei von produktbezogenen Partikeln. Skyrizi darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große Partikel enthält. Die Patrone darf nicht geschüttelt werden.

Die Lösung muss farblos bis gelblich und klar bis leicht opalisierend sein.

### Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Vor der Injektion ist der Umkarton aus dem Kühlschrank zu nehmen und 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur ohne direkte Sonneneinstrahlung liegen zu lassen, ohne die Fertigspritzen aus dem Umkarton zu entnehmen.

Vor der Anwendung der Fertigspritze empfiehlt es sich, diese visuell zu prüfen. 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. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Die Lösung muss farblos bis leicht gelblich und klar bis leicht opalisierend sein.

### Generelle Vorsichtsmaßnahmen

Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung sind in der Packungsbeilage enthalten.

Jeder On-Body-Injektor mit Patrone bzw. 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. ZULASSUNGSNUMMERN**

Skyrizi 360 mg Injektionslösung in einer Patrone

EU/1/19/1361/005

Skyrizi 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/19/1361/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2024

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