

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SKYRIZI®
risanquizumabe

APRESENTAÇÕES PARA VIA SUBCUTÂNEA

SKYRIZI® (risanquizumabe) solução injetável de 75 mg/0,83mL:

- 75 mg em seringa com 0,83 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 seringas prontas para uso com 0,83 mL de solução injetável e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool.

SKYRIZI® (risanquizumabe) solução injetável de 150 mg/mL:

- 150 mg em caneta preenchida pronta para uso com 1 mL de dose única: embalagem com 1 caneta pronta para uso com 1 mL de solução injetável.

- 180 mg em carpule com 1,2 mL: embalagem com 1 carpule e 1 dispositivo autoinjeter.

- 360 mg em carpule com 2,4 mL: embalagem com 1 carpule e 1 dispositivo autoinjeter.

APRESENTAÇÃO PARA VIA INTRAVENOSA

SKYRIZI® (risanquizumabe) solução injetável de 60 mg/mL:

- 600 mg em frasco com 10,0 mL: embalagem com 1 frasco de dose única.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada seringa de 75 mg/0,83 mL contém:

risanquizumabe 75 mg

Excipientes* qsp 0,83 mL

*succinato dissódico hexaidratado, ácido succínico, sorbitol, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Cada caneta de 150 mg/mL contém:

risanquizumabe 150 mg

Excipientes* qsp 1 mL

*acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, trealose di-hidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Cada carpule de 180 mg/1,2 mL contém:

risanquizumabe.....180 mg

Excipientes* qsp1,2 mL

* trealose di-hidratada, acetato de sódio tri-hidratado, polisorbato 20, ácido acético e água para injetáveis.

Cada carpule de 360 mg/2,4 mL contém:

risanquizumabe 360 mg

Excipientes* qsp 2,4 mL

* trealose di-hidratada, acetato de sódio tri-hidratado, polisorbato 20, ácido acético e água para injetáveis.

Cada frasco de 600 mg/10 mL contém:

risanquizumabe 600 mg

Excipientes* qsp 10,0 mL

* trealose di-hidratada, acetato de sódio tri-hidratado, polisorbato 20, ácido acético e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

SKYRIZI® (risankizumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos que são candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia.

Artrite psoriásica

SKYRIZI® (risankizumabe), em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

Doença de Crohn

SKYRIZI® (risankizumabe) é indicado para o tratamento da doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave em pacientes adultos.

Colite ou retocolite ulcerativa

SKYRIZI® (risankizumabe) é indicado para o tratamento da colite ou retocolite ulcerativa (RCU) ativa moderada a grave em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Psoríase em placas

A eficácia e segurança de SKYRIZI® (risankizumabe) foram avaliadas em 2.109 pacientes com psoríase em placas moderada a grave em quatro estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE e IMMVENT). Os pacientes que concluíram esses estudos tiveram uma oportunidade de se inscrever no estudo de extensão aberto, LIMMITLESS. Os pacientes admitidos tinham 18 anos de idade ou mais e apresentavam psoríase em placas com envolvimento da área de superfície corpórea (BSA) $\geq 10\%$, versão estática da Avaliação Global pelo Médico (sPGA) ≥ 3 na avaliação geral (espessura/endurecimento da placa, eritema e escamação) da psoríase em uma escala de gravidade de 0 a 4, e Índice de gravidade da psoríase por área (PASI) ≥ 12 .

Em geral, os pacientes apresentaram uma pontuação PASI basal mediana de 17,8 e BSA mediana de 20%. A pontuação sPGA basal foi grave em 19,3% dos pacientes. Um total de 9,8% dos pacientes do estudo apresentaram histórico de artrite psoriásica diagnosticada.

Em todos os estudos, 30,9% dos pacientes não haviam sido expostos previamente a terapias biológicas e terapias sistêmicas não biológicas, 38,1% dos pacientes haviam recebido fototerapia prévia, 48,3%

havia recebido terapia sistêmica não biológica prévia, 42,1% haviam recebido terapia biológica prévia, e 23,7% haviam recebido pelo menos um agente anti-TNF alfa para o tratamento da psoríase.

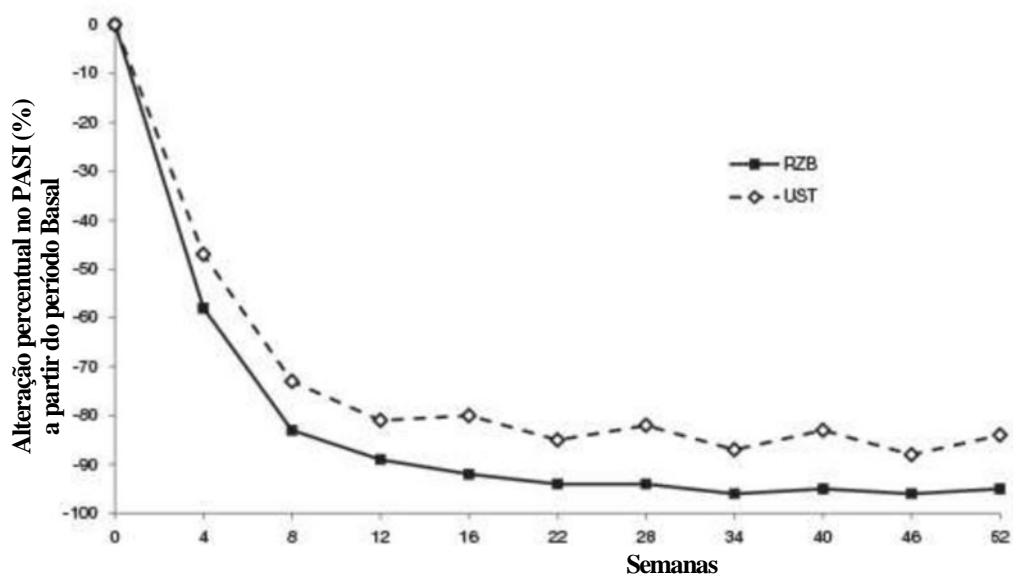
ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

Os estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2¹ admitiram 997 pacientes (598 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg, 199 para ustequinumabe 45 mg ou 90 mg e 200 para placebo). Os pacientes receberam tratamento na semana 0, semana 4 e, posteriormente a cada 12 semanas, após as doses iniciais na semana 0 e semana 4. Os resultados são apresentados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1. Resultados de Eficácia em Adultos com Psoríase em Placas nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	SKYRIZI® (N=304) n (%)	ustequinumabe (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	SKYRIZI® (N=294) n (%)	ustequinumabe (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA pele sem lesões ou quase sem lesões (0 ou 1)						
Semana 12	250 (82,2)	65 (65,0)	9 (8,8)	242 (82,3)	64 (64,6)	9 (9,2)
Semana 16	267 (87,8) ^a	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7) ^a	61 (61,6)	5 (5,1)
Semana 52	262 (86,2)	54 (54,0)	—	245 (83,3)	54 (54,5)	—
sPGA pele sem lesões (0)						
Semana 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Semana 52	175 (57,6)	21 (21,0)	—	175 (59,5)	30 (30,3)	—
PASI 75						
Semana 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Semana 52	279 (91,8)	70 (70,0)	—	269 (91,5)	76 (76,8)	—
PASI 90						
Semana 16	229 (75,3) ^a	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8) ^a	47 (47,5)	2 (2,0)
Semana 52	249 (81,9)	44 (44,0)	—	237 (80,6)	50 (50,5)	—
PASI 100						
Semana 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Semana 52	171 (56,3)	21 (21,0)	—	175 (59,5)	30 (30,3)	—
Todas as comparações de SKYRIZI® (risanquizumabe) <i>versus</i> ustequinumabe e placebo atingiram p <0,001, exceto para PASI 75 na Semana 52 no estudo ULTIMMA-2, onde p = 0,001						
^a Desfechos coprimários <i>versus</i> placebo						

Figura 1. Evolução da alteração percentual média a partir do período basal do PASI nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2



RZB = risanquizumabe
 UST = ustequinumabe
 p < 0,001 em cada *timepoint*

O exame de idade, sexo, raça, peso corporal (≤ 130 kg), pontuação PASI basal, artrite psoriásica concomitante, tratamento sistêmico não biológico prévio, tratamento biológico prévio e falha no tratamento com biológico prévio não identificou diferenças na resposta ao SKYRIZI® (risanquizumabe) entre esses subgrupos.

Foram observadas melhoras na psoríase envolvendo o couro cabeludo, as unhas e as palmas e plantas na Semana 16 e na Semana 52 em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe).

IMMHANCE

O estudo IMMHANCE² admitiu 507 pacientes (407 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg e 100 para placebo). Os pacientes receberam tratamento na Semana 0, Semana 4 e a cada 12 semanas.

Na Semana 16, SKYRIZI® (risanquizumabe) foi superior ao placebo nos desfechos coprimários de sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões (83,5% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 7,0% placebo) e PASI 90 (73,2% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 2,0% placebo). Mais pacientes que utilizaram SKYRIZI® (risanquizumabe) apresentaram pele sem lesões [sPGA 0 (46,4% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 1,0% placebo) ou PASI 100 [47,2% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 1,0% placebo] na Semana 16. Os pacientes que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) também apresentaram maior probabilidade de ter uma resposta PASI 75 quando comparada com placebo (88,7% SKYRIZI® (risanquizumabe) vs 8,0% placebo).

Dos 31 pacientes do estudo com tuberculose (TB) latente, que não receberam tratamento da infecção latente durante o estudo, nenhum desenvolveu TB ativa durante o acompanhamento médio de 55 semanas utilizando risanquizumabe.

IMMVENT

O estudo IMMVENT³ admitiu 605 pacientes (301 randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) e 304 para adalimumabe). Os pacientes randomizados para SKYRIZI® (risanquizumabe) receberam 150 mg de tratamento na Semana 0, Semana 4 e a cada 12 semanas após a 2ª dose. Os pacientes randomizados para adalimumabe receberam 80 mg na Semana 0, 40 mg na Semana 1 e 40 mg a cada duas semanas até a Semana 15. A partir da Semana 16, os pacientes que receberam adalimumabe continuaram ou trocaram de tratamento com base na resposta:

- < PASI 50 foram trocados para SKYRIZI® (risanquizumabe);
- PASI 50 a < PASI 90 foram randomizados novamente para continuar com adalimumabe ou trocar para SKYRIZI® (risanquizumabe);
- PASI 90 continuaram a receber adalimumabe.

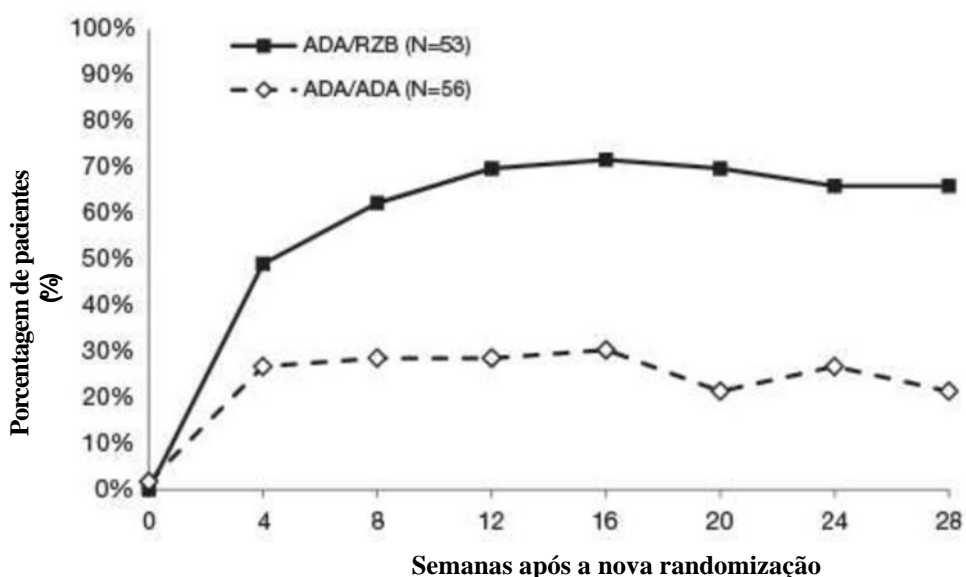
Resultados semelhantes para SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 16 foram vistos tanto no estudo IMMVENT quando comparados aos demais estudos clínicos (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2. Resultados de eficácia na Semana 16 em adultos com psoríase em placas no estudo IMMVENT

	SKYRIZI® (risanquizumabe) (N=301) n (%)	adalimumabe (N=304) n (%)
sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
Todas as comparações atingiram $p < 0,001$		
^a Desfechos coprimários		

Para pacientes que tiveram PASI 50 a < PASI 90 com adalimumabe na Semana 16 e foram randomizados novamente, as diferenças nas taxas de resposta PASI 90 entre a troca para SKYRIZI® (risanquizumabe) e a continuação de adalimumabe foram observadas logo após 4 semanas da re-randomização (49,1% vs 26,8 %, respectivamente). Sessenta e seis por cento (35/53) dos pacientes atingiram PASI 90 após 28 semanas de SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 21,4% (12/56) que continuaram a receber adalimumabe. Outros níveis de resposta também foram maiores após nova randomização para SKYRIZI® (risanquizumabe): 39,6% PASI 100, 39,6% sPGA sem lesões e 73,6% sPGA sem lesões ou quase sem lesões tiveram resposta após a troca para SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 7,1% PASI 100, 7,1% sPGA sem lesões e 33,9% sPGA sem lesões ou quase sem lesões que continuaram recebendo adalimumabe.

Figura 2. Evolução da PASI 90 após nova randomização no estudo IMMVENT



ADA/ADA: Pacientes randomizados para adalimumabe e que continuaram com adalimumabe
 ADA/RZB: Pacientes randomizados para adalimumabe e que trocaram para SKYRIZI® (risanquizumabe)

$p < 0,05$ na Semana 4 e $p < 0,001$ em cada time point, a partir da Semana 8

Nos 270 pacientes que mudaram de adalimumabe para SKYRIZI® (risanquizumabe) sem um período de washout, o perfil de segurança foi semelhante àquele dos pacientes que iniciaram SKYRIZI® (risanquizumabe) após o washout de quaisquer terapias sistêmicas anteriores.

Manutenção e Duração da Resposta

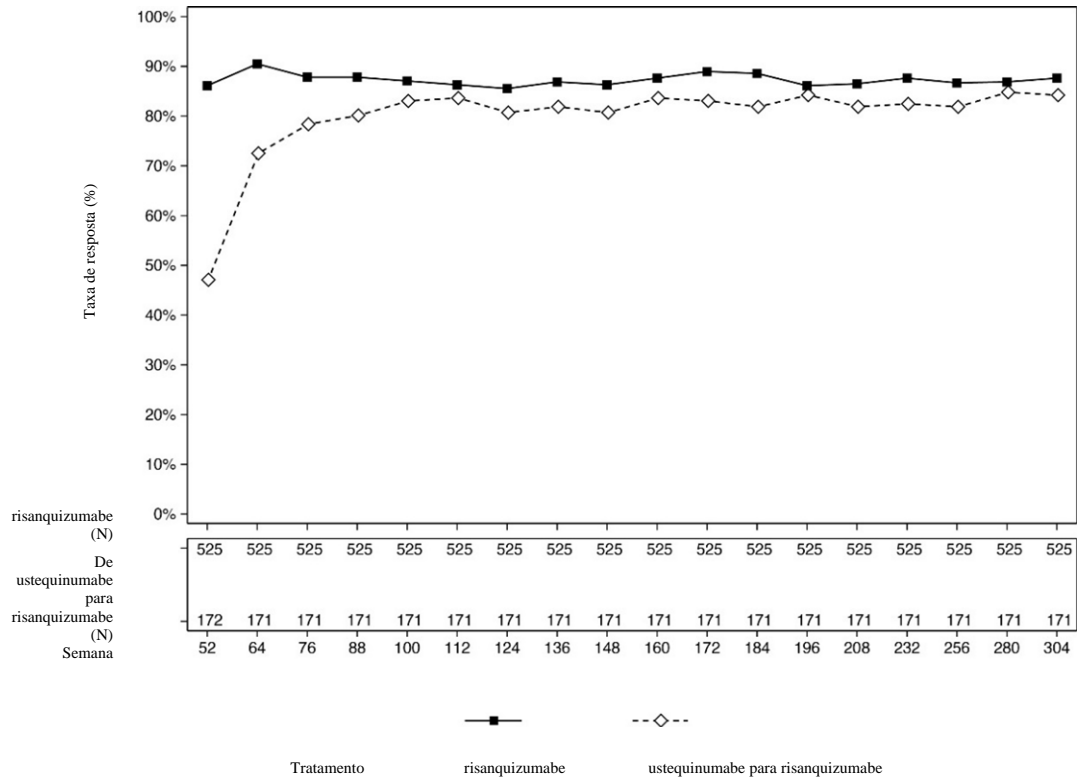
Em uma análise integrada de pacientes respondedores PASI 100 que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 na Semana 16, destes, 79,8% (206/258) dos pacientes que continuaram com SKYRIZI® (risanquizumabe) mantiveram a resposta na Semana 52. Dentre os respondedores PASI 90 na Semana 16, 88,4% (398/450) dos pacientes mantiveram a resposta na Semana 52.

Entre os pacientes com resposta sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões na Semana 28 no estudo IMMANCE, 87,4% (97/111) dos pacientes re-randomizados para continuar o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) mantiveram essa resposta na Semana 52 em comparação com 61,3% (138/225) dos que foram re-randomizados para retirada de SKYRIZI® (risanquizumabe).

Os pacientepacientes que estavam originalmente no estudo IMMANCE de SKYRIZI® (risanquizumabe) e que alcançaram sPGA “sem lesão” ou “quase sem lesões” na Semana 28 foram randomizados novamente para continuar o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) a cada 12 semanas até a Semana 88 (n = 111) ou tiveram o tratamento suspenso (n = 225). Na semana 52 e na semana 104 (16 semanas após a última dose de SKYRIZI® (risanquizumabe)), 87,4% e 81,1% dos pacientepacientes que continuaram o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançaram sPGA “sem lesão” ou “quase sem lesões” em comparação com 61,3% e 7,1% que cessaram o uso do SKYRIZI® (risanquizumabe). As taxas de resposta de sPGA “sem lesão” nas semanas 52 e 104 foram: 64,9% e 63,1% para os pacientepacientes que continuaram o uso de SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 30,7% e 2,2% que tiveram o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) suspenso. Dentre os pacientepacientes que atingiram a sPGA “sem lesão” ou “quase sem lesões” na semana 28 e recidivaram (sPGA \geq 3) após a suspensão do SKYRIZI® (risanquizumabe), 83,7% (128/153) recuperaram a sPGA de resposta “sem lesão” ou “quase sem lesões” após 16 semanas de retratamento.

No estudo LIMITLESS, as taxas de resposta PASI 90 e sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões em pacientes que completaram os estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 e continuaram o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe), foram mantidas até a semana 304. Para pacientes que mudaram o tratamento de ustequinumabe para SKYRIZI® (risanquizumabe) na semana 52, as taxas de PASI 90 e sPGA de pele sem lesões ou quase sem lesões aumentaram da Semana 52 até a Semana 76, e foram mantidas até a Semana 304 (Figura 3 e 4).

Figura 3. Porcentagem de pacientes que alcançaram a resposta PASI 90 por visita (LOCF) no estudo LIMMITLESS



*Pacientes randomizados que receberam 150 mg de ustequinumabe ou risanquizumabe nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 e entraram no estudo LIMMITLESS.

Semana 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)	198 (65,8)	148 (48,7)
Semana	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--	--	--
Todas as comparações de SKYRIZI® (risanquizumabe) versus ustequinumabe, adalimumabe e placebo atingiram p < 0,001								

Nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2 foram demonstradas melhoras significativamente maiores nos sintomas de psoríase (coceira, dor, vermelhidão e queimação, conforme medido pela Pontuação de Sintomas de Psoríase [PSS]) com SKYRIZI® (risanquizumabe) comparado ao placebo na Semana 16. Uma proporção significativamente maior de pacientes utilizando SKYRIZI® (risanquizumabe) atingiram índice PSS 0 (sem sintomas) na Semana 16 em comparação com ustequinumabe e com placebo. Na Semana 52, 55,7% (333/598) dos pacientes utilizando SKYRIZI® (risanquizumabe) relataram ausência de coceira, dor, vermelhidão ou queimação.

Ansiedade e depressão, medidas pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), melhoraram no grupo com SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 16 em comparação com aqueles que receberam placebo nos estudos ULTIMMA-1 e ULTIMMA-2.

Uma melhora maior no Questionário de Limitações no Trabalho (WLQ) na Semana 16 foi alcançada em pacientes que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com aqueles que receberam adalimumabe no estudo IMMVENT.

Artrite psoriásica

SKYRIZI® (risanquizumabe) demonstrou uma melhora nos sinais e sintomas, na função física, na qualidade de vida relacionada à saúde e na proporção de pacientes sem progressão radiográfica de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa (APs).

A segurança e eficácia de SKYRIZI® (risanquizumabe) foram avaliadas em 1.407 pacientes em 2 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (964 em KEEPsAKE1 443 em e KEEPsAKE2) em pacientes com 18 anos ou mais com APs ativa.

Os pacientes nesses estudos tiveram um diagnóstico de APs por pelo menos 6 meses com base nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), uma mediana de duração de APs de 4,9 anos no início do estudo, ≥ 5 articulações dolorosas e ≥ 5 articulações edemaciadas e psoríase em placas ativa ou psoríase ungueal no início do estudo. 55,9% dos pacientes tinham $\geq 3\%$ da área de superfície corporal (BSA) com psoríase em placas ativa. 63,4% e 27,9% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente. No KEEPsAKE1, onde a psoríase ungueal foi avaliada posteriormente, 67,3% tinham psoríase ungueal.

No estudo KEEPsAKE1, todos os pacientes não responderam adequadamente ou foram intolerantes à terapia com droga antirreumática modificadora do curso da doença (DMARD) não biológica e eram virgens de tratamento biológico. No KEEPsAKE2, 53,5% dos pacientes não responderam adequadamente ou foram intolerantes à terapia DMARD não biológica e 46,5% dos pacientes não responderam adequadamente ou foram intolerantes à terapia biológica.

Em ambos os estudos, os pacientes foram randomizados para receber SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg ou placebo nas semanas 0, 4 e 16. A partir da semana 28, todos os pacientes receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) a cada 12 semanas. Ambos os estudos incluem uma extensão de longo prazo por até 204 semanas adicionais. 59,6% dos pacientes de ambos os estudos estavam recebendo metotrexato (MTX) concomitante, 11,6% estavam recebendo outros DMARDs não biológicos concomitantes que não o MTX e 28,9% estavam recebendo monoterapia com SKYRIZI® (risanquizumabe).

Para ambos os estudos, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que obtiveram uma resposta American College of Rheumatology (ACR) 20 na Semana 24.

Resposta Clínica

Em ambos os estudos, o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) resultou em melhora significativa nas medidas de atividade da doença, em comparação com o placebo na semana 24. Os principais resultados de eficácia estão descritos na Tabela 4.

O tempo para o início da eficácia foi rápido em todas as medidas, com respostas superiores em relação ao placebo, sendo possível identificar já na semana 4 em 25,7% e 19,6% dos pacientes para ACR20 no KEEPsAKE1 e KEEPsAKE2, respectivamente.

O tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) resultou em melhora estatisticamente significativa na dactilite e entesite em pacientes com dactilite ou entesite pré-existente (vide Tabela 4).

Em ambos os estudos, respostas semelhantes foram observadas independentemente do uso concomitante de DMARDs não biológicos, número de DMARDs não biológicos anteriores, idade, sexo, raça e IMC. No KEEPsAKE2, as respostas foram observadas independentemente da terapia biológica anterior.

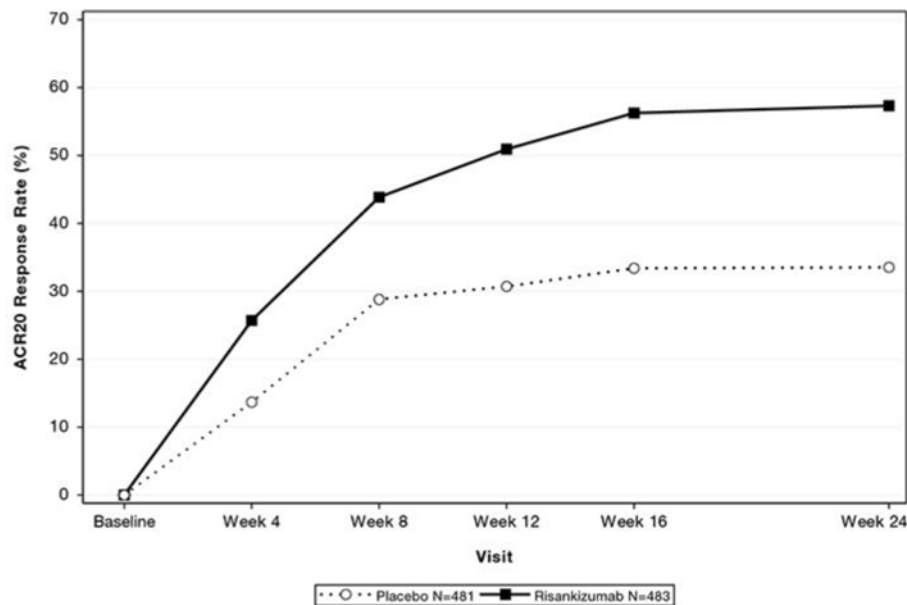
Tabela 4. Resultados de Eficácia nos Estudos KEEPsAKE1 e KEEPsAKE2

Endpoint	KEEPsAKE1		KEEPsAKE2	
	Placebo N=481 n (%)	SKYRIZI® (risanquizumabe) N=483 n (%)	Placebo N=219 n (%)	SKYRIZI® (risanquizumabe) N=224 n (%)
Resposta ACR20				
Semana 16	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
Semana 24	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
Semana 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
Resposta ACR50				
Semana 24	54 (11,3)	162 (33,4) ^b	20 (9,3)	59 (26,3) ^b
Semana 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Resposta ACR70				
Semana 24	23 (4,7)	74 (15,3) ^b	13 (5,9)	27 (12,0) ^c
Semana 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Resolução da Entesite (LEI=0)				
Semana 24*	156/448 (34,8) ^d	215/444 (48,4) ^{a, d}	-	-
Semana 52*	-	244/393 (62,1) ^d	-	-
Resolução da Dactilite (LDI=0)				
Semana 24*	104/204 (51,0) ^e	128/188 (68,1) ^{a, e}	-	-
Semana 52*	-	143/171 (83,6) ^e	-	-
Resposta Mínima Atividade de Doença (MDA)				
Semana 24	49 (10,2)	121 (25,0) ^a	25 (11,4)	57 (25,6) ^a
Semana 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)

- * dados são apresentados para os pacientes no formato observado de n/N (%)
- $p < 0,001$ controle de multiplicidade comparação entre risankizumabe vs placebo
 - $p < 0,001$ nominal comparação entre risankizumabe vs placebo
 - $p < 0,05$ nominal comparação entre risankizumabe vs placebo
 - dados agrupados de KEEPsAKE1 e KEEPsAKE2 para pacientes com LEI > 0 no período basal.
 - dados agrupados de KEEPsAKE1 e KEEPsAKE2 para pacientes com LDI > 0 no período basal.

O percentual de pacientes que alcançaram respostas ACR20 no estudo KEEPsAKE1 até a semana 24 é apresentada na Figura 5.

Figura 5. Porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR20 no estudo KEEPsAKE1 até a semana 24



Em ambos os estudos, a proporção de pacientes que alcançaram os Critérios de Resposta de APs modificados (PsARC) na semana 24 foi maior em pacientes que receberam SKYRIZI® (risankizumabe) em comparação com o placebo. Além disso, os pacientes que receberam SKYRIZI® (risankizumabe) obtiveram maior melhora no índice de atividade da doença em 28 articulações usando PCR (proteína C-reativa) (DAS28-PCR) em comparação com o placebo na semana 24 em ambos os estudos. As melhorias foram mantidas até a semana 52 para PsARC e DAS28-PCR em ambos os estudos.

Em ambos os estudos, foi demonstrada melhora em todos os componentes das pontuações ACR, incluindo a avaliação da dor pelo paciente (vide Tabela 5).

Tabela 5. Alteração média basal nos componentes ACR

	KEEPsAKE1		KEEPsAKE2	
	Placebo (N=481)	SKYRIZI® (risanquizumabe) (N=483)	Placebo (N=219)	SKYRIZI® (risanquizumabe) (N=224)
Número de articulações edemaciadas (0-66)				
Basal	12,2	12,1	13,6	13,0
Alteração média na semana 24	-6,2	-8,4 ^a	-5,5	-8,6 ^a
Número de articulações dolorosas (0-68)				
Basal	20,5	20,8	22,3	22,8
Alteração média na semana 24	-7,1	-11,2 ^a	-6,3	-11,6 ^a
Avaliação da dor pelo paciente				
Basal	57,1	57,1	57,0	55,0
Alteração média na semana 24	-10,2	-21,0 ^a	-6,5	-14,7 ^a
Avaliação global do paciente				
Basal	57,4	57,9	56,2	56,2
Alteração média na semana 24	-10,5	-21,6 ^a	-7,7	-16,5 ^a
Avaliação global do médico				
Basal	62,4	61,3	60,7	63,0
Alteração média na semana 24	-21,1	-33,9 ^a	-19,3	-32,4 ^a
Índice de incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ - DI)				
Basal	1,17	1,15	1,13	1,10
Alteração média na semana 24	-0,11	-0,31 ^b	-0,05	-0,22 ^b
Proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-PCR) (mg/L)				
Basal	11,33	11,88	8,16	7,45
Alteração média na semana 24	-0,20	-4,32 ^a	0,25	-1,14
<p>a. $p \leq 0,001$ nominal comparação entre SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo</p> <p>b. $p \leq 0,001$ controle de multiplicidade comparação entre SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo</p> <p>c. Avaliação baseada na Escala Visual Analógica (100 mm) com a extremidade esquerda indicando "sem dor" (para avaliação da dor pelo paciente), "muito bem" (para avaliação global do paciente) ou "sem atividade de artrite" (para avaliação global do médico) e a extremidade direita indicando "a pior dor possível" (para avaliação da dor do paciente), "ruim" (para avaliação global do paciente) ou "artrite extremamente ativa (para avaliação global do médico).</p> <p>d. Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde; 0 = nenhuma dificuldade a 3 = incapacidade de realizar, mede a capacidade do paciente de realizar o seguinte: vestir-se, levantar, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades da vida diária</p>				

O tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) resultou em melhora estatisticamente significativa nas manifestações cutâneas da psoríase em pacientes com artrite psoriásica.

O tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) resultou em melhora estatisticamente significativa na psoríase ungueal medida pelo Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal modificado (mNAPSI) e a Avaliação Global pelo Médico da Psoríase Ungueal em dedos das mãos (PGA-F) em pacientes com psoríase ungueal no início do estudo (67,3%) no KEEPSAKE1. Esta melhora foi mantida até a semana 52 (vide Tabela 6).

Tabela 6. Resultados de eficácia da psoríase ungueal no KEEPSAKE1

	placebo N=338	SKYRIZI® (risanquizumabe) N=309
Alteração no mNAPSI desde o basal^a		
Semana 24	-5,57	-9,76 ^b
Semana 52	-	-13,64
Alteração no PGA-F desde o basal^a		
Semana 24	-0,4	-0,8 ^b
Semana 52	-	-1,2
PGA-F sem lesão/ quase sem lesões e melhora de ≥2 pontos em relação ao basal^c		
Semana 24 (n) %	30 (15,9)	71 (37,8) ^d
Semana 52 (n) %		(58,0)
<p>a. Resumo dos pacientes com psoríase ungueal no período basal (Placebo N = 338; SKYRIZI® (risanquizumabe) N = 309; na Semana 52, para mNAPSI, observado SKYRIZI® (risanquizumabe) N = 290, para PGA-F, observado SKYRIZI® (risanquizumabe) N = 291).</p> <p>b. $p \leq 0,001$ controle de multiplicidade comparação entre SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo</p> <p>c. Resumo dos pacientes com psoríase ungueal e uma pontuação de avaliação global geral PGA-F de 'Leve', 'Moderada' ou 'Grave' no início (Placebo N = 190; risanquizumabe N = 188, na semana 52, observado SKYRIZI® (risanquizumabe) N = 181).</p> <p>d. $p \leq 0,001$ nominal comparação entre SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo</p>		

Resposta Radiográfica

No Estudo KEEPSAKE1, a inibição da progressão do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a mudança na Pontuação Total de Sharp modificada (mTSS) na Semana 24, em comparação com o período basal. O escore mTSS foi modificado para artrite psoriásica pela adição de articulações interfalangianas distais da mão (DIP). SKYRIZI® (risanquizumabe) reduziu numericamente a progressão média de danos estruturais na semana 24 em comparação com o placebo (alteração média do período basal da pontuação mTSS média foi de 0,23 no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com 0,32 no grupo de placebo (não estatisticamente significativo)). A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (definida como uma alteração da linha de base em mTSS ≤ 0) foi maior com SKYRIZI® (risanquizumabe) (92,4%) em comparação com placebo (87,7%) na Semana 24 (valor p nominal = 0,016). Essa resposta foi mantida até a semana 52.

Função física e qualidade de vida relacionada à saúde

No KEEPsAKE1 e no KEEPsAKE2, a função física e a incapacidade foram avaliadas pelo Questionário de avaliação de saúde - Índice de Incapacidade (HAQ-DI), versão curta do questionário de coleta de dados de saúde (SF-36) V2. A fadiga foi avaliada por meio da Avaliação Funcional da Escala de Fadiga da Terapia de Doença Crônica (FACIT-Fatigue).

No KEEPsAKE 1, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) mostraram melhora estatisticamente significativa desde o início (basal) na função física, conforme avaliado pelo HAQ DI na semana 24 (-0,31 [IC 95%: -0,36, -0,27]) em comparação com o placebo (-0,11) (p-valor $\leq 0,001$). No KEEPsAKE 2, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) mostraram melhora estatisticamente significativa desde o início (basal) no HAQ DI na semana 24 (-0,22) em comparação com o placebo (-0,05) (p-valor $\leq 0,001$). Em ambos os estudos, uma proporção maior de pacientes alcançou uma redução clinicamente significativa de pelo menos 0,35 na pontuação HAQ-DI basal no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com o placebo na semana 24. As melhorias na função física foram mantidas até a semana 52 em ambos os estudos.

Em ambos os estudos na semana 24, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) também demonstraram melhorias significativas nas pontuações do resumo do componente físico SF-36 e nas pontuações FACIT-Fatigue em comparação com os pacientes que receberam placebo. As melhorias no componente físico SF-36, bem como as pontuações FACIT-Fatigue foram mantidas até a semana 52 em ambos os estudos.

No início do estudo, espondilite psoriásica foi relatada em 19,6% e 19,6% dos pacientes em KEEPsAKE1 e KEEPsAKE2, respectivamente. Os pacientes com espondilite psoriásica que foram tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) mostraram melhorias desde o início no “*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*” (BASDAI) e pontuações da Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante (ASDAS) em comparação com o placebo na Semana 24. As melhorias foram mantidas até a Semana 52.

Doença de Crohn (DC)

SKYRIZI® (risanquizumabe) tem demonstrado melhorar os sinais, sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde, bem como diminuição da inflamação da mucosa, medida por endoscopia.

A eficácia e a segurança do SKYRIZI® (risanquizumabe) foram avaliadas em 1.419 pacientes com doença de Crohn ativa, moderada a grave, em três estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Os pacientes recrutados tinham 16 anos de idade ou mais com um Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI, Crohn's Disease Activity Index) de 220 a 450, uma frequência evacuatória média diária (SF) ≥ 4 e/ou pontuação média de dor abdominal diária (APS) ≥ 2 , e uma pontuação endoscópica simples para DC (SES-CD) de 6, ou ≥ 4 para doença ileal isolada, excluindo o componente de estreitamento e confirmado por um revisor central.

Foram realizados dois estudos de indução venosa de 12 semanas (ADVANCE e MOTIVATE), que incluíram um período de extensão de 12 semanas para pacientes que não tiveram resposta clínica de SF/APS ($\geq 30\%$ de redução no SF e/ou $\geq 30\%$ de diminuição na APS e ambos não piores que o basal) na Semana 12. Os estudos ADVANCE e a MOTIVATE foram seguidos por um estudo de manutenção de retirada randomizada subcutânea (FORTIFY) de 52 semanas, que incluiu pacientes com resposta clínica de SF/APS ao tratamento de indução IV, representando pelo menos 64 semanas de terapia.

ADVANCE e MOTIVATE

Nos estudos ADVANCE e MOTIVATE, os pacientes foram randomizados para receber SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg IV (dose recomendada), SKYRIZI® (risanquizumabe) 1.200 mg IV ou placebo, na Semana 0, Semana 4 e na Semana 8.

No ADVANCE, 58% (491/850) dos pacientes falharam ou foram intolerantes ao tratamento com uma ou mais terapias biológicas (falha biológica prévia), e 42% (359/850) falharam ou foram intolerantes ao tratamento com terapia convencional, mas não à terapia biológica (sem falha biológica prévia). No ADVANCE, entre os pacientes sem falha biológica prévia, 87% (314/359) nunca haviam sido tratados com terapia biológica e os 13% restantes tinham recebido terapia biológica, mas nunca falharam nem demonstraram intolerância. Todos os pacientes no MOTIVATE tiveram falha biológica prévia.

Os desfechos co-primários foram remissão clínica com base em SF e APS (média diária de SF < 2,8 e não pior que o valor basal e a média diária de pontuação APS < 1 e não pior que o valor basal) na Semana 12, e resposta endoscópica (diminuição superior a 50% na SES-CD em relação ao valor basal, ou uma diminuição de pelo menos 2 pontos para pacientes com uma pontuação basal de 4 e doença ileal isolada) na Semana 12. Nos dois estudos, uma maior proporção de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) obteve remissão clínica na Semana 12 e resposta endoscópica na Semana 12, em comparação com placebo (Tabela 7). A resposta clínica e a remissão clínica de SF/APS aprimoradas foram significativas desde a Semana 4, em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) e continuaram a melhorar até a Semana 12.

Os desfechos secundários adicionais medidos na Semana 12 incluíram a proporção de pacientes com resposta clínica melhorada de SF/APS (com redução $\geq 60\%$ na média diária de SF e/ou $\geq 35\%$ de redução na média diária de pontuação APS e ambos não piores que o valor basal e/ou remissão clínica), remissão endoscópica (SES-CD < 4 e, pelo menos, uma redução de 2 pontos em relação ao valor basal e nenhuma subpontuação maior que 1 em qualquer variável individual), cicatrização da mucosa (subpontuação de superfície ulcerada SES-CD de 0 em pacientes com subpontuação ≥ 1 no valor basal), uma redução de pelo menos 100 pontos no valor basal de CDAI e um CDAI < 150 na Semana 12.

Tabela 7. Resultados de eficácia no ADVANCE e no MOTIVATE

	ADVANCE		MOTIVATE	
	Placebo IV (N=175) %	SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg IV (N=336) %	Placebo IV (N=187) %	SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg IV (N=191) %
Remissão clínica na Semana 12^a	22%	43% ^b	19%	35% ^c
Resposta endoscópica na Semana 12^a	12%	40% ^b	11%	29% ^b
Resposta clínica SF/APS aprimorada na Semana 4	31%	46% ^c	32%	45% ^d
Resposta clínica SF/APS aprimorada na Semana 12	42%	63% ^b	39%	62% ^b
Remissão endoscópica na Semana 12	9%	24% ^b	4%	19% ^b
^a Desfechos co-primários ^b Estatisticamente significativo sob controle de multiplicidade para comparação de SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo (p < 0,001). ^c Estatisticamente significativo sob controle de multiplicidade para comparação de SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo (p < 0,01). ^d Comparação nominal de SKYRIZI® (risanquizumabe) p < 0,01 com placebo.				

Na Semana 4, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) atingiu um CDAI < 150 em comparação ao placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 18%, placebo = 10%, $p \leq 0,05$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 21%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

Na Semana 12, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) atingiu um CDAI < 150 em comparação ao placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 45%, placebo = 25%, $p \leq 0,001$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 42%, placebo = 20%, $p \leq 0,001$).

Na Semana 12, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) atingiu uma diminuição de pelo menos 100 pontos no CDAI basal em comparação com o placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 60%, placebo = 37%, $p < 0,001$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 60%, placebo = 30%, $p < 0,001$).

Na Semana 12, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) obteve cura de mucosa em comparação com placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 21% (N=336), placebo = 8% (N=173), $p < 0,001$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 14% (N=190), placebo = 4% (N=186), $p = 0,001$).

Na Semana 12, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) obteve resposta clínica SF/APS e resposta endoscópica aprimoradas na Semana 12 em comparação com o placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 31%, placebo = 8%, $p < 0,001$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 21%, placebo = 7%, $p < 0,001$).

Internações relacionadas a DC

As taxas de internações relacionadas a DC na Semana 12 foram menores em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo (ADVANCE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 3%, placebo = 12%, $p < 0,001$; MOTIVATE, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 3%, placebo = 11%, $p \leq 0,01$).

No ADVANCE, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) que tiveram falha biológica prévia e os pacientes sem falha biológica prévia atingiram remissão clínica e resposta endoscópica em taxas mais altas do que os pacientes que receberam placebo (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados de eficácia na Semana 12 em pacientes com falha biológica prévia e em pacientes sem falha biológica prévia no ADVANCE

	ADVANCE	
	Placebo IV	SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg
Remissão clínica		
Falha biológica prévia	23% (N=97)	41% (N=195)
Sem falha biológica prévia	21% (N=78)	48% (N=141)
Resposta endoscópica		
Falha biológica prévia	11% (N=97)	33% (N=195)
Sem falha biológica prévia	13% (N=78)	50% (N=141)

No ADVANCE, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) com e sem falha biológica prévia atingiu CDAI < 150 em comparação com placebo (com falha biológica prévia, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 42%, placebo = 26%; sem falha biológica prévia, SKYRIZI® (risanquizumabe) = 49%, placebo = 23%).

FORTIFY

O estudo de manutenção FORTIFY avaliou 462 pacientes com resposta clínica SF/APS em 12 semanas de tratamento por indução com SKYRIZI® (risanquizumabe) via intravenosa (IV) nos estudos ADVANCE e MOTIVATE. Os pacientes foram randomizados para continuar a receber um regime de manutenção de SKYRIZI® (risanquizumabe) 360 mg via subcutânea (SC) (dose recomendada) ou SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC a cada 8 semanas, ou para retirar da indução SKYRIZI® (risanquizumabe) e receber placebo SC a cada 8 semanas por até 52 semanas.

Os desfechos co-primários foram remissão clínica na Semana 52 e resposta endoscópica na Semana 52. Os desfechos co-primários também foram medidos em pacientes com e sem falha biológica prévia (Tabela 9).

Os desfechos secundários medidos na Semana 52 incluíram resposta clínica SF/APS melhorada, manutenção da remissão clínica (remissão clínica na Semana 52 em pacientes com remissão clínica na Semana 0), cicatrização da mucosa, remissão endoscópica, remissão profunda (remissão clínica e remissão endoscópica) e CDAI < 150.

Tabela 9. Resultados de eficácia no FORTIFY na Semana 52 (64 semanas a partir do início da dose de indução do SKYRIZI® (risanquizumabe))

	FORTIFY	
	Indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ Placebo SC ^g (N=164) %	Indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) IV / SKYRIZI® (risanquizumabe) SC 360 mg (N=141) %
Remissão clínica^a	40%	52% ^b
Falha biológica prévia	34% (N = 123)	48% (N = 102)
Sem falha biológica prévia	56% (N = 41)	62% (N = 39)
Resposta endoscópica^a	22%	47% ^c
Falha biológica prévia	20% (N = 123)	44% (N = 102)
Sem falha biológica	27% (N = 41)	54% (N = 39)
Resposta clínica melhorada de SF/APS	49%	59% ^f
Remissão clínica da manutenção	51% (N = 91)	69% (N = 72) ^e
Remissão endoscópica	13%	39% ^d
Cicatrização da mucosa	10% (N=162)	31% (N=141) ^d
^a Desfechos co-primários ^b Estatisticamente significativo sob controle de multiplicidade para comparação de SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo (p < 0,01). ^c Estatisticamente significativo sob controle de multiplicidade para comparação de SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo (p < 0,001). ^d Comparação nominal de SKYRIZI® (risanquizumabe) p < 0,001 com placebo. ^e Comparação nominal de SKYRIZI® (risanquizumabe) p < 0,01 com placebo. ^f Comparação nominal de SKYRIZI® (risanquizumabe) p < 0,05 com placebo. ^g O grupo somente de indução consistiu em pacientes que obtiveram resposta clínica à terapia de indução com SKYRIZI® (risanquizumabe) e foram randomizados para receber placebo no estudo de manutenção (FORTIFY).		

A remissão profunda na Semana 52 foi observada em taxas mais altas em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) SC em comparação com pacientes que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo SC (28% vs. 10%, respectivamente, $p < 0,001$).

Na Semana 52, uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) SC atingiu CDAI < 150 em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo SC (52% vs. 41%, respectivamente, $p \leq 0,01$). Uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) SC atingiu uma diminuição de pelo menos 100 pontos na pontuação basal de CDAI em comparação com os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo SC (62% vs. 48%, respectivamente, $p \leq 0,01$).

91 pacientes que não demonstraram resposta clínica SF/APS 12 semanas depois da indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) em estudos ADVANCE e MOTIVATE receberam dose subcutânea de 360 mg de SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 12 e na Semana 20. Destes pacientes, 64% (58/91) obtiveram resposta clínica SF/APS na Semana 24. 33 dos pacientes que obtiveram resposta clínica SF/APS foram incluídos no FORTIFY e continuam recebendo SKYRIZI® (risanquizumabe) 360 mg SC a cada 8 semanas por até 52 semanas. Entre esses pacientes, 55% (18/33) atingiram remissão clínica e 45% (15/33) obtiveram resposta endoscópica na Semana 52.

Durante o FORTIFY, 30 pacientes tiveram perda de resposta ao tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) 360 mg SC e receberam tratamento de resgate com SKYRIZI® (risanquizumabe) (dose única de 1.200 mg IV, seguida de 360 mg SC a cada 8 semanas). Desses pacientes, 57% (17/30) obtiveram resposta clínica SF/APS na Semana 52. Além disso, 20% (6/30) e 34% (10/29) dos pacientes obtiveram remissão clínica e resposta endoscópica na Semana 52, respectivamente.

Resultados relacionados à saúde e qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), pelo 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) e pelo European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D). A melhora da fadiga foi avaliada pela escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue).

Na semana 12 do ADVANCE e MOTIVATE, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançaram melhora clinicamente significativa do valor basal na pontuação total do IBDQ, todas as pontuações dos domínios do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social), SF-36 Pontuação do Resumo do Componente Físico e Mental, EQ-5D VAS e FACIT-Fadiga em comparação com o placebo.

Os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) experienciaram maior progresso na produtividade do trabalho em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo questionário WPAI-CD na semana 12. Especificamente, maior redução nos danos durante o trabalho, redução geral no impacto no trabalho e redução nos danos durante atividade foram demonstradas no MOTIVATE; e maior redução no comprometimento da atividade foi demonstrada em ADVANCE.

Em comparação com o placebo, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançaram melhora clinicamente significativa desde o início dos sintomas relacionados a doença de Crohn e no impacto do sono, conforme avaliado pelo questionário de gravidade dos sintomas de Crohn (CSS) na semana 12. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV / SKYRIZI® (risanquizumabe) SC no estudo FORTIFY até a semana 52.

Colite ou retocolite ulcerativa

Foi demonstrado que SKYRIZI® (risanquizumabe) melhora os sinais e sintomas e a qualidade de vida relacionada à saúde, bem como diminui a inflamação da mucosa medida por endoscopia.

A eficácia e segurança de SKYRIZI® (risanquizumabe) foram avaliadas em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em dois estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Os pacientes incluídos tinham ≥ 18 e ≤ 80 anos de idade com escore de Mayo modificado (mMS) de 5 a 9 (usando o sistema de escore de Mayo, excluindo a avaliação global do médico) com um subescore endoscópico (ES) de 2 ou 3 na endoscopia de triagem, confirmada pela revisão central.

O estudo de indução intravenosa de 12 semanas (INSPIRE) incluiu um período de extensão de 12 semanas para pacientes que não alcançaram resposta clínica [definida como uma diminuição do basal no mMS ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$ do basal, e uma diminuição no basal do subescore de sangramento retal (RBS) ≥ 1 ou um RBS absoluto ≤ 1] na semana 12. O estudo INSPIRE foi seguido de um estudo de manutenção subcutâneo (COMMAND), de 52 semanas, que incluiu os pacientes que atingiram resposta clínica nas 12 semanas de indução com SKYRIZI® (risanquizumabe). Neste estudo, os pacientes foram re-randomizados para placebo ou SKYRIZI® (risanquizumabe), representando pelo menos 64 semanas na terapia.

INSPIRE

No estudo INSPIRE, 975 pacientes foram randomizados e receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) 1.200 mg ou placebo, na semana 0, semana 4 e semana 8.

No INSPIRE, 52% (503/975) dos pacientes apresentavam falha prévia (resposta inadequada ou intolerância) a uma ou mais terapias avançadas. Destes 503 pacientes, 488 (97%) falharam com os produtos biológicos e 90 (18%) falharam com os inibidores de JAK.

Os pacientes incluídos foram autorizados a usar uma dose estável de corticosteroides orais (até 20 mg/dia de prednisona ou equivalente), imunomoduladores e aminossalicilatos. No início do estudo INSPIRE, 36% dos pacientes receberam corticosteroides, 17% dos pacientes receberam imunomoduladores e 73% dos pacientes receberam aminossalicilatos. A atividade da doença do paciente foi moderada (mMS ≤ 7) em 58% dos pacientes e grave (mMS > 7) em 42% dos pacientes.

No INSPIRE, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançou o objetivo primário de remissão clínica por mMS [definido como subescore de frequência de evacuação (SFS) ≤ 1 , e não superior ao valor basal, RBS = 0, e ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade] na semana 12 em comparação com placebo (Tabela 10). Os resultados do desfecho primário e dos principais desfechos secundários estão listados na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados de eficácia no estudo INSPIRE na Semana 12

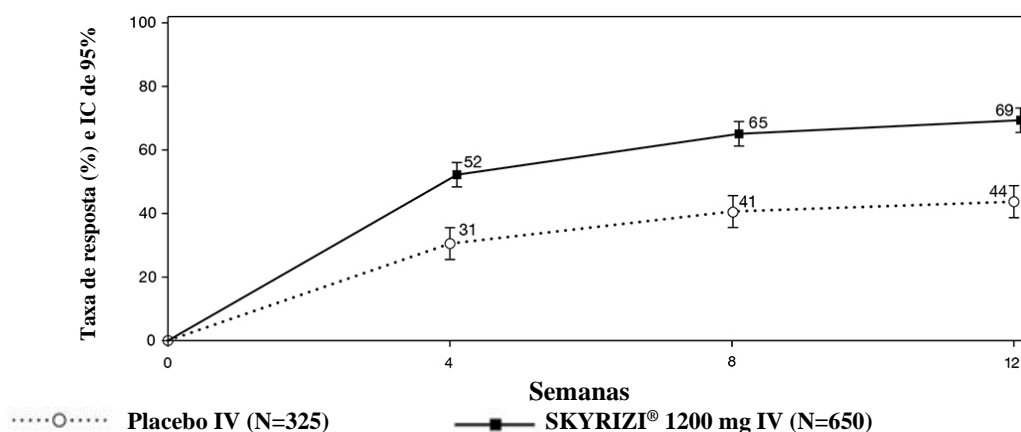
Desfecho	Placebo IV (N=325)%	Risanquizumabe 1200 mg IV(N=650)%	Diferença de tratamento (IC 95%)
Atividade da doença e sintomas de RCU			
Remissão clínica	6%	20%	14% ^f [10%, 18%]
Com falha na terapia avançada	4% (N=170)	11% (N=333)	7% [3%, 12%]
Sem falha na terapia avançada	8% (N=155)	30% (N=317)	21% [15%, 28%]
Resposta clínica^c	36%	64%	29% ^f [22%, 35%]
Com falha na terapia avançada	31% (N=170)	55% (N=333)	24% [15%, 33%]
Sem falha na terapia avançada	41% (N=155)	74% (N=317)	33% [24%, 42%]
Avaliação endoscópica e histológica			
Melhora endoscópica^d	12%	37%	24% ^f [19%, 29%]

Com falha na terapia avançada	10% (N=170)	26% (N=333)	16% [9%, 22%]
Sem falha na terapia avançada	14% (N=155)	48% (N=317)	33% [26%, 41%]
Melhora histológica-endoscópica da mucosa (HEMI) ^e	8%	24%	17% ^f [12%, 21%]
Com falha na terapia avançada	7% (N=170)	16% (N=333)	9% [3%, 14%]
Sem falha na terapia avançada	8% (N=155)	33% (N=317)	25% [18%, 32%]
^a Desfecho primário ^b Remissão clínica por mMS: SFS ≤ 1 e não superior ao valor basal, RBS = 0 e ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade ^c Resposta clínica por mMS: diminuição do basal ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$, e uma diminuição no RBS ≥ 1 ou um RBS absoluto ≤ 1 ^d ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade ^e ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade e pontuação de Geboes $\leq 3,1$ (indicando infiltração de neutrófilos em $<5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) ^f $p < 0,00001$, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)			

Atividade clínica e sintomas da doença

O escore parcial adaptado de Mayo (paMS) é composto do SFS e do RBS. A resposta clínica, de acordo com paMS, é definida como uma diminuição de ≥ 1 ponto e $\geq 30\%$ em relação ao valor basal e uma diminuição no RBS ≥ 1 ou um RBS absoluto ≤ 1 . Os resultados da resposta clínica por paMS ao longo do tempo no INSPIRE são mostrados na Figura 6. O início da eficácia foi rápido, com uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançando resposta clínica já na semana 4 em comparação com placebo (52% vs 31%, respectivamente, $p < 0,00001$).

Figura 6. Proporção de pacientes com resposta clínica, de acordo com paMS, ao longo do tempo no estudo INSPIRE



Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo não teve dor abdominal (36% vs 26%, respectivamente, $p < 0,01$) e nenhuma urgência intestinal (44% vs 28%, respectivamente, $p < 0,00001$) na semana 12.

Outros sintomas de RCU

O número de episódios de incontinência fecal por semana foi reduzido em uma quantidade significativamente maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo na semana 12 (alteração da linha de base em SKYRIZI® (risanquizumabe) = -3,8, placebo = -2,2, $p = 0,00003$).

A proporção de pacientes que não tiveram movimentos intestinais noturnos foi significativamente maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo na Semana 12 (67% vs 43%, respectivamente, $p < 0,00001$).

A proporção de pacientes que não tiveram tenesmo foi significativamente maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo na semana 12 (49% vs 30%, respectivamente, $p < 0,00001$).

O número de dias com interrupção do sono devido a sintomas de colite ou retocolite ulcerativa por semana foi reduzido em uma quantidade significativamente maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo na semana 12 (alteração em relação ao valor basal em SKYRIZI® (risanquizumabe) = -2,5, placebo = -1,5, $p < 0,00001$).

Hospitalizações relacionadas à RCU

As taxas de hospitalizações relacionadas à RCU até a semana 12 foram significativamente mais baixas em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo (1% vs 6%, respectivamente, $p < 0,00001$).

Tratamento prolongado nos pacientes não respondedores na Semana 12

Um total de 71 pacientes que não apresentaram resposta clínica na semana 12 da indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) no INSPIRE, receberam uma dose subcutânea de 180 mg de SKYRIZI® (risanquizumabe) na semana 12 e na semana 20. Dos 71 pacientes que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg via SC, 56% alcançaram resposta clínica na semana 24.

COMMAND

O estudo de manutenção COMMAND avaliou 362 pacientes com resposta clínica após 12 semanas de tratamento de indução com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV no estudo INSPIRE. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção de SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC a cada 8 semanas, ou para retirar-se da indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) e receber placebo SC a cada 8 semanas por até 52 semanas.

No COMMAND, 75% (272/362) dos pacientes apresentavam falha prévia (resposta inadequada ou intolerância) a uma ou mais terapias avançadas antes do basal da indução. Destes 272 pacientes, 269 (99%) falharam com os produtos biológicos e 50 (18%) falharam com os inibidores de JAK.

No COMMAND, uma proporção significativamente maior dos 362 pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC alcançou o desfecho primário de remissão clínica por mMS na semana 52 em comparação com o placebo (vide Tabela 11). Os resultados do desfecho primário e dos principais desfechos secundários estão listados na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados de eficácia no COMMAND na Semana 52 (64 semanas desde o início da dose de indução de SKYRIZI® (risanquizumabe))

Desfecho	SKYRIZI® (risanquizumabe) IV Indução/ Placebo SC⁺ (N=183) %	Indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC (N=179) %	Diferença de tratamento (IC 95%)⁺⁺
Atividade da doença e sintomas de RCU			
Remissão clínica	25%	40%	16% ^h [7%, 25%]
Com falha na terapia avançada	23% (N=138)	37% (N=134)	13% [3%, 24%]
Sem falha na terapia avançada	31% (N=45)	51% (N=45)	20% [-0%, 40%]
Manutenção da remissão clínica^c	40% (N=53)	70% (N=44)	29% ^h [10%, 48%]
Com falha na terapia avançada	37% (N=35)	65% (N=26)	28% [4%, 53%]
Sem falha na terapia avançada	44% (N=18)	77% (N=18)	33% [3%, 63%]
Remissão clínica sem corticosteroides^d	25%	40%	16% ^h [7%, 25%]
Com falha na terapia avançada	23% (N=138)	36% (N=134)	13% [2%, 23%]
Sem falha na terapia avançada	31% (N=45)	51% (N=45)	20% [-0%, 40%]
Resposta clínica^e	52%	68%	17% ⁱ [8%, 27%]
Com falha na terapia avançada	46% (N=138)	63% (N=134)	18% [6%, 29%]
Sem falha na terapia avançada	71% (N=45)	82% (N=45)	11% [-6%, 28%]
Avaliação endoscópica e histológica			
Melhora endoscópica^f	32%	51%	20% ^h [11%, 30%]
Com falha na terapia avançada	30% (N=138)	48% (N=134)	17% [6%, 29%]
Sem falha na terapia avançada	36% (N=45)	60% (N=45)	24% [4%, 44%]
Melhora histológica- endoscópica da mucosa (HEMI)^g	23%	43%	20% ^h [11%, 29%]
Com falha na terapia avançada	22% (N=138)	39% (N=134)	17% [6%, 28%]

Sem falha na terapia avançada	29% (N=45)	55% (N=45)	26% [6%, 46%]
<p>⁺ O grupo apenas de indução consistiu em pacientes que alcançaram resposta clínica à terapia de indução com SKYRIZI® (risanquizumabe) e foram randomizados para receber placebo no estudo de manutenção (COMMAND).</p> <p>⁺⁺ Diferença ajustada para a diferença geral do tratamento.</p> <p>^a desfecho primário</p> <p>^b Remissão clínica por mMS: SFS ≤ 1 e não superior ao valor basal, RBS = 0 e ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade</p> <p>^c Remissão clínica por mMS na semana 52 entre os pacientes que alcançaram remissão clínica no final do tratamento de indução</p> <p>^d Remissão clínica por mMS na semana 52 e sem corticosteroides por ≥ 90 dias</p> <p>^e Resposta clínica por mMS: diminuição do basal ≥ 2 pontos e $\geq 30\%$, e uma diminuição no RBS ≥ 1 ou um RBS absoluto ≤ 1</p> <p>^f ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade</p> <p>^g ES ≤ 1 sem evidência de friabilidade e pontuação de Geboes $\leq 3,1$ (indicando infiltração de neutrófilos em $<5\%$ das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação)</p> <p>^h Estatisticamente significativo sob controle de multiplicidade para comparação SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo ($p \leq 0,01$).</p> <p>ⁱ Comparação P nominal $\leq 0,01$ SKYRIZI® (risanquizumabe) vs placebo</p>			

Atividade clínica e sintomas da doença

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ placebo não apresentou dor abdominal (47% vs 30%, respectivamente, $p < 0,001$) e nenhuma urgência intestinal (54% vs 31%, respectivamente, $p < 0,00001$) na semana 52.

Outros sintomas da RCU

A proporção de pacientes que não tiveram movimentos intestinais noturnos foi maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ placebo na semana 52 (42% vs 30%, $p < 0,01$).

A proporção de pacientes que não apresentaram tenesmo foi maior em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ placebo na Semana 52 (37% vs 23%, $p < 0,01$).

Hospitalizações relacionadas à RCU

A ocorrência de hospitalizações relacionadas com RCU até a semana 52 foi numericamente menor em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ placebo (0,6 por 100 pacientes-ano vs 3,1 por 100 pacientes-ano, $p = 0,0949$).

Avaliação endoscópica e histológica

A remissão endoscópica (normalização da aparência endoscópica da mucosa) foi definida como ES de 0. Na semana 12 do INSPIRE, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo alcançou remissão endoscópica (11% vs 3%, respectivamente, $p < 0,00001$). Na semana 52 do COMMAND, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ placebo alcançou remissão endoscópica (23% vs 15%, respectivamente, $p < 0,05$).

A cicatrização da mucosa foi definida como ES de 0 e pontuação de Geboes < 2,0 (indicando ausência de neutrófilos nas criptas ou lâmina própria e nenhum aumento de eosinófilos, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação). Na semana 12 do INSPIRE, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo alcançou cicatrização da mucosa (6% vs 1%, respectivamente, $p < 0,00001$). Na semana 52 do COMMAND, uma proporção numericamente maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo alcançou cicatrização da mucosa (13% vs 10%, $p = 0,2062$).

No COMMAND, a manutenção da melhora endoscópica na semana 52 ($ES \leq 1$ sem friabilidade) foi observada em uma proporção maior de pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC em comparação com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo entre pacientes que obtiveram melhora endoscópica no final da indução (74% vs 47%, $p < 0,01$).

Tratamento de resgate

Durante o COMMAND, os pacientes que tiveram perda de resposta ao tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe) SC receberam tratamento de resgate com SKYRIZI® (risanquizumabe) (uma dose única de indução intravenosa, seguida de 360 mg SC a cada 8 semanas). Entre esses pacientes, no grupo de tratamento de SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC, 85% (17/20) alcançaram resposta clínica na semana 52. Além disso, 24% (6/25) dos indivíduos alcançaram remissão clínica por mMS, e 38% (10/26) dos pacientes alcançaram melhora endoscópica na Semana 52 no grupo de tratamento SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC.

Respondentes da semana 24

Um total de 56 pacientes que não demonstraram resposta clínica após 12 semanas de tratamento de indução, receberam uma dose subcutânea de 180 mg de SKYRIZI® (risanquizumabe) na Semana 12 e na Semana 20, demonstraram resposta clínica na Semana 24, e continuou recebendo SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC a cada 8 semanas por até 52 semanas no COMMAND. Entre estes pacientes, 46% alcançaram resposta clínica por mMS na semana 52, e 18% alcançaram remissão clínica por mMS na semana 52.

Resultados relacionados à saúde e qualidade de vida

Os indivíduos tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançaram melhora clinicamente significativas do valor basal no Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) em comparação com o placebo. As alterações desde o basal na pontuação total do IBDQ na semana 12 com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo foram de 42,6 e 24,3, respectivamente. As alterações do basal na pontuação total do IBDQ na semana 52 foram de 52,6, e 35,0 em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC, e SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo, respectivamente.

Os indivíduos que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) experimentaram uma melhora significativamente maior na fadiga em relação ao valor basal, conforme medido pela pontuação FACIT-F na Semana 12 em comparação com o placebo. As alterações desde o basal na pontuação FACIT-F na semana 12 com SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com placebo foram de 7,9 e 3,3, respectivamente. As alterações desde o basal na pontuação FACIT-F na semana 52 foram de 10,9 e 7,0 em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC e SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/placebo, respectivamente.

Na semana 12 do INSPIRE, os pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) alcançaram maior melhora desde o basal na pontuação resumida do componente físico e mental WPAI-UC e SF-36 em comparação com o placebo. Para o WPAI-UC, foram observadas maiores reduções na incapacidade durante o trabalho, na incapacidade geral para o trabalho e na incapacidade para a atividade no INSPIRE. Essas melhoras foram mantidas em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) IV/ SKYRIZI® (risanquizumabe) SC no COMMAND até a semana 52.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos, com base em estudos de toxicidade de doses repetidas, incluindo avaliações farmacológicas da segurança, em estudo de toxicidade reprodutora e no desenvolvimento em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (produzindo exposições de cerca de 70 vezes a exposição clínica na dose humana máxima recomendada [MRHD]) para psoríase (150 mg via SC). Para a doença de Crohn, essas doses produziram exposições 10 vezes as exposições clínicas durante a indução, em uma dose de 600 mg IV a cada 4 semanas e 39 vezes as exposições clínicas para manutenção quando administradas 360 mg SC a cada 8 semanas. Para a colite ou retocolite ulcerativa, estas doses produziram exposições 5 vezes superiores às exposições clínicas durante a indução com uma dose de 1200 mg IV a cada 4 semanas e 65 vezes a exposição clínica para manutenção quando administrada 180 mg via SC, a cada 8 semanas.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com SKYRIZI® (risanzumabe). Em um estudo de toxicologia crônica de 26 semanas em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (cerca de 70 vezes a exposição clínica na MRHD), não foram observadas lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas. Para a doença de Crohn, essas doses no estudo crônico de 26 semanas em macacos cynomolgus produziram exposições 7 vezes as exposições clínicas durante a indução, com uma dose de 600 mg IV a cada 4 semanas e 28 vezes as exposições clínicas para manutenção, quando administradas 360 mg SC a cada 8 semanas. Para a colite ou retocolite ulcerativa, estas doses no estudo crônico de 26 semanas em macacos cynomolgus produziram exposições 3 vezes às exposições clínicas durante a indução com uma dose de 1200 mg via IV a cada 4 semanas e 45 às exposições clínicas para manutenção, quando administradas 180 mg SC, a cada 8 semanas.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com SKYRIZI® (risanzumabe).

Comprometimento da fertilidade

Estudos em macacos cynomolgus com doses de até 50 mg/kg/semana (cerca de 70 vezes a exposição clínica na MRHD) para psoríase e 7 e 28 vezes as exposições clínicas durante a indução e manutenção, respectivamente, na doença de Crohn e, 3 e 45 vezes às exposições clínicas durante a indução (1200 mg IV) e manutenção (180 mg SC), na colite ou retocolite ulcerativa com SKYRIZI® (risanzumabe) não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na fertilidade masculina ou feminina. No estudo de toxicologia de doses repetidas de 26 semanas, a avaliação da histopatologia dos órgãos reprodutores de macacos cynomolgus machos e fêmeas não revelou qualquer resultado adverso relevante. Em um estudo de doses repetidas de 26 semanas em macacos cynomolgus machos sexualmente maduros, não foram observados efeitos nos parâmetros de fertilidade masculina.

Farmacologia e/ou toxicologia animal

Em um estudo de toxicologia de 26 semanas com doses subcutâneas semanais de até 50 mg/kg, não foram observados efeitos adversos em macacos cynomolgus machos e fêmeas com exposições cerca de 70 vezes superiores à exposição clínica na MRHD para psoríase (150 mg SC). Para a doença de Crohn, essas doses no estudo crônico de 26 semanas em macacos produziram exposições 7 vezes as exposições clínicas durante a indução, com uma dose de 600 mg IV a cada 4 semanas e 28 vezes as exposições clínicas para manutenção, quando administradas 360 mg SC a cada 8 semanas. Para a colite ou retocolite ulcerativa, estas doses no estudo crônico de 26 semanas em macacos produziram exposições 3 vezes superiores às exposições clínicas durante a indução com uma dose de 1200 mg IV a cada 4 semanas e 45 vezes às exposições clínicas para manutenção quando administradas 180 mg via SC, a cada 8 semanas.

Referências Bibliográficas

1. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 7. pii: S0140-6736(18)31713-6. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
2. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M et al. RISANKIZUMAB EFFICACY/SAFETY IN MODERATE-TO-SEVERE PLAQUE PSORIASIS: 16-WEEK RESULTS FROM IMMhANCE. *Acta Dermato-Venereologica*. Volume 98 2018 Supplement N0 216 (P066). Presented at 5th World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2018 June 27–30, 2018 Stockholm, Sweden
3. Reich K, Gooderham M, Thaci D et al. Efficacy and Safety of Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMvent Trial. Poster presented at 27th European Academy of Dermatology and Venerology Congress; September 12-16, 2018; Paris, France. Poster P1813
4. Blauvelt A, Leonardi C, Gooderham M et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: 2-Year Double-Blinded Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Presented at the 24th World Congress of Dermatology; June 10-15, 2019; Milan, Italy. Poster 478.
5. Panaccione R., Parkes G., Biroulet LP., et al. Risankizumab Induction Therapy in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomized Phase 3 INSPIRE Study. United European Gastroenterology Week (UEGW), October 14–17, 2023, Copenhagen, Denmark.
6. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2031-2046.
7. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2015-2030.
8. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Behrens F. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):225-231.
9. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, Alperovich G, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Kivitz A. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):351-358.
10. ClinicalTrials.gov. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled 52-week maintenance and an open-label extension study of the efficacy and safety of risankizumab in subjects with ulcerative colitis. NLM Identifier: NCT03398135. ClinicalTrials.gov Web site. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03398135>. Updated February 17, 2023. Accessed June 28, 2023. (Phase 3 Maintenance Results (COMMAND))
11. ClinicalTrials.gov. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled induction study to evaluate the efficacy and safety of risankizumab in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis. NLM Identifier: NCT03398148. ClinicalTrials.gov Web

site. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03398148>. Updated August 1, 2023. Accessed October 13, 2023. (Phase 3 Induction Results (INSPIRE))

12. Louis E, Panaccione R, Parkes G, et al. Risankizumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: efficacy and safety in the randomized phase 3 INSPIRE study. Presented at: United European Gastroenterology Week (UEGW); October 14-17, 2023; Copenhagen, Denmark. OP021. (Phase 3 Induction Results (INSPIRE))

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (imunoglobulina G1 [IgG1]) bloqueador da interleucina-23. Este ativo é produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO), utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores da interleucina, código ATC L04AC16

Mecanismo de ação

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que se liga seletivamente com alta afinidade à subunidade p19 da citocina humana interleucina 23 (IL-23) e inibe sua interação com o complexo do receptor da IL-23. A IL-23 é uma citocina habitualmente presente no corpo humano que está envolvida em respostas inflamatórias e imunes. A IL-23 dá suporte ao desenvolvimento, manutenção e ativação de células Th17, que produzem IL-17A, IL-17F e IL-22, bem como outras citocinas pró-inflamatórias, e desempenha um papel fundamental na condução de doenças autoimunes inflamatórias, como a psoríase e doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa. A IL-23 é regulada positivamente na pele lesionada em comparação com a pele não lesionada de pacientes com psoríase em placas. A IL-23 é elevada na mucosa colônica inflamada dos pacientes com doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa, em comparação à mucosa colônica de pacientes saudáveis. Ao bloquear a ligação da IL-23 ao seu receptor, o risanquizumabe inibe a sinalização celular dependente de IL-23 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

O risanquizumabe não se liga à IL-12 humana, que compartilha a subunidade p40 com a IL-23.

Farmacodinâmica

Em um estudo de pacientes com psoríase, a expressão de genes associados ao eixo IL-23/IL-17 foi diminuída na pele após doses únicas de risanquizumabe. Reduções na espessura da epiderme, infiltração de células inflamatórias e expressão de marcadores da doença psoriásica também foram observadas nas lesões psoriásicas.

Em um estudo de pacientes com artrite psoriásica, foi observada redução significativa estatisticamente e clínica do início (basal) até a semana 24, em biomarcadores associados a IL-23 e IL-17, incluindo IL-17A, IL-17F e IL-22 séricos após tratamento com risanquizumabe 150 mg, via subcutânea, na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas.

Em um estudo de Fase 2 em pacientes com doença de Crohn, a expressão de genes associados ao eixo IL-23/Th17 foi diminuída no tecido intestinal, depois de várias doses de risanquizumabe. Reduções na calprotectina fecal (FCP), na proteína C reativa no soro (PCR) e na IL-22 também foram observadas depois de várias doses em estudos de indução da Fase 3 nos pacientes de Crohn. As diminuições na FCP, PCR e na IL-22 sérica foram mantidas até a Semana 52 do estudo de manutenção.

Em um estudo de Fase 2b/3 de paciente com colite ou retocolite ulcerativa, foi observada uma redução estatisticamente significativa e clinicamente significativa em relação ao valor basal nos biomarcadores inflamatórios, FCP e PCR, e no biomarcador associado à via da IL-23, IL-22 sérica, na semana 12 do estudo de indução. As diminuições na FCP, PCR e IL-22 sérica foram mantidas até à semana 52 do estudo de manutenção.

Farmacocinética

A farmacocinética de risanquizumabe foi similar entre pacientes com psoríase em placas e artrite psoriásica e, entre pacientes com doença de Crohn e, entre pacientes com doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa.

- Absorção

O risanquizumabe apresentou farmacocinética linear com aumento proporcional à dose na exposição em intervalos de dose de 18 a 360 mg e 0,25 a 1 mg/kg, administrados por via subcutânea e 200 a 1800 mg e 0,01 a 5 mg/kg administrados por via intravenosa.

Após administrações subcutâneas de risanquizumabe, as concentrações plasmáticas máximas foram atingidas entre 3-14 dias após a administração com biodisponibilidade absoluta estimada de 74% a 89%. Com o regime de administração em pacientes com psoríase (150 mg na Semana 0, Semana 4 e após as duas doses iniciais, a cada 12 semanas), a concentração plasmática no estado de equilíbrio e a concentração plasmática máxima estimada são de 12 e 2 µg/mL, respectivamente.

Em pacientes com doença de Crohn tratados com dose de indução de 600 mg IV nas Semanas 0, 4 e 8, seguida de dose de manutenção de 360 mg SC na Semana 12 e, posteriormente, a cada 8 semanas, as concentrações de pico, média, máxima e total são estimadas em 156 e 38,8 µg/ml respectivamente, durante o período de indução (Semanas 8 a 12) e as concentrações de pico média e total em estado estável são estimadas em 28,0 e em 8,13 µg/mL respectivamente, durante o período de manutenção (Semanas 40 a 48).

Em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa tratados com dose de indução via IV de 1.200 mg nas semanas 0, 4 e 8, seguida de dose de manutenção via SC com 180 mg na semana 12 e posteriormente a cada 8 semanas, as concentrações máximas medianas de pico e vale são estimadas em 350 mg e 87,7 µg/mL, respectivamente, durante o período de indução (Semanas 8-12) e as concentrações médias de pico e vale no estado estacionário são estimadas em 19,6 e 4,64 µg/mL para dose via SC com 180 mg durante o período de manutenção (Semanas 40-48).

A bioequivalência foi demonstrada entre uma única dose de 150 mg/mL de risanquizumabe e duas injeções de 75 mg/0,83 mL de risanquizumabe, em seringa pronta para uso. A bioequivalência foi também demonstrada entre as apresentações de 150 mg/mL em seringa pronta para uso e caneta preenchida.

- Distribuição

A média (\pm desvio padrão) do volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) foi de 11,4 L, nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase, indicando que a distribuição de risanquizumabe é limitada, principalmente aos espaços vascular e intersticial.

Em um paciente típico de 70 kg com doença de Crohn, o V_{ss} foi de 7,68 L.

- Metabolismo

Em terapias com anticorpos monoclonais, as IgG são tipicamente degradadas em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas, do mesmo modo que as IgG endógenas. Não se espera que risanquizumabe seja metabolizado pelas enzimas do citocromo P450.

- Excreção

A depuração sistêmica média (\pm desvio padrão) do risanquizumabe foi de 0,3 (\pm 0,1) L/dia nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase. A meia-vida média de eliminação terminal de risanquizumabe variou de 28 a 29 dias nos estudos de Fase 3 em pacientes com psoríase. Para um paciente típico de 70 kg com doença de Crohn, o CL foi de 0,30 L/dia e a meia-vida de eliminação terminal foi de 21 dias.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, não se espera que risanquizumabe passe por filtração glomerular nos rins ou seja excretado como uma molécula intacta na urina.

Linearidade / não-linearidade

O risanquizumabe exibiu uma farmacocinética linear com aumentos aproximadamente proporcionais à dose na exposição sistêmica (C_{max} e AUC) nos intervalos de dose avaliados de 18 a 300 mg ou 0,25 a 1mg / Kg na administração subcutânea em pacientes saudáveis e pacientes com psoríase.

Interações medicamentosas

Foram realizados estudos de interação medicamentosa em pacientes com psoríase em placas e doença de Crohn ou colite ou retocolite ulcerativa para avaliar o efeito da administração repetida de risanquizumabe na farmacocinética dos substratos de sondas sensíveis do citocromo P450 (CYP). A exposição da cafeína (substrato da CYP1A2), varfarina (substrato da CYP2C9), omeprazol (substrato da CYP2C19), metoprolol (substrato da CYP2D6) e midazolam (substrato da CYP3A), após o tratamento com risanquizumabe, foi comparável à exposição anterior ao tratamento com risanquizumabe, indicando ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas por meio destas enzimas.

Análises de farmacocinética populacional indicaram que a exposição ao risanquizumabe não foi afetada por medicamentos concomitantes usados por alguns pacientes com psoríase em placas durante os estudos clínicos. A falta de impacto, semelhante à psoríase em placas, também foi observada para artrite psoriásica e doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa, com base em análises farmacocinéticas populacionais (vide item “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Farmacocinética em populações especiais

- **Pacientes pediátricos:** a farmacocinética de risanquizumabe em pacientes pediátricos não foi estabelecida. As exposições de risanquizumabe em pacientes de 16 a 17 anos com doença de Crohn foram semelhantes às de adultos. A idade não teve nenhum impacto significativo na exposição ao risanquizumabe, com base nas análises farmacocinéticas da população.

- **Idosos:** dos 2.234 pacientes com psoríase em placas expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 243 tinham 65 anos ou mais e 24 pacientes tinham 75 anos ou mais. Dos 1574 pacientes com doença de Crohn expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 72 tinham 65 anos ou mais. Dos 1512 pacientes com colite ou retocolite ulcerativa expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 103 tinham 65 anos ou mais. No geral, não foram observadas diferenças na exposição, segurança e eficácia de risanquizumabe entre pacientes idosos e mais jovens que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

- **Insuficiência renal ou hepática:** não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de risanquizumabe. Com base na análise de farmacocinética populacional, os níveis séricos de creatinina, clearance de creatinina ou dosagem de enzimas hepáticas (ALT/AST/bilirrubina), não apresentaram impacto significativo no clearance de risanquizumabe em pacientes com psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn ou colite ou retocolite ulcerativa.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, o risanquizumabe é eliminado principalmente por meio de catabolismo intracelular e não se espera que sofra metabolismo via enzimas hepáticas do citocromo P450 ou eliminação renal (veja em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

- **Peso corporal:** o clearance de risanquizumabe e o volume de distribuição aumentam com o aumento do peso corporal, o que pode resultar em uma eficácia reduzida em pacientes com peso corporal elevado (> 130 kg). No entanto, esta observação é baseada em um número limitado de pacientes. Atualmente, não é recomendado ajuste da dose com base no peso corporal.

- **Sexo ou etnia:** o clearance de risanquizumabe não foi significativamente influenciado pelo sexo ou etnia em pacientes adultos com psoríase em placas, artrite psoriásica, doença de Crohn ou colite ou retocolite ulcerativa. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição ao risanquizumabe em pacientes chineses ou japoneses em comparação com pacientes caucasianos em um estudo clínico de farmacocinética em voluntários saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser usado em pacientes alérgicos ao risanquizumabe ou a qualquer um dos componentes da formulação e em pacientes com infecções clinicamente ativas importantes (por ex: tuberculose ativa, veja em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade: Com o objetivo de melhorar a rastreabilidade de produtos biológicos, o nome comercial e o lote do medicamento utilizado devem ser devidamente registrados.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, foram relatadas com o uso de SKYRIZI® (risanquizumabe). Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, descontinue a administração de SKYRIZI® (risanquizumabe) e inicie terapia apropriada imediatamente.

Infecções: SKYRIZI® (risanquizumabe) pode aumentar o risco de infecções.

Em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente, os riscos e benefícios devem ser considerados antes de se prescrever SKYRIZI® (risanquizumabe).

Pacientes devem ser instruídos a procurarem seu médico, caso desenvolvam sinais ou sintomas de infecção clinicamente importantes. Se um paciente desenvolver infecção ou não estiver respondendo à terapia padrão para a infecção, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente e SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado até que a infecção regrida.

Tuberculose: nos estudos clínicos de Fase 3 para psoríase, dos 72 pacientes com tuberculose (TB) latente que foram tratados concomitantemente com SKYRIZI® (risanquizumabe) e receberam tratamento para a infecção latente de forma apropriada, nenhum desenvolveu TB ativa durante o acompanhamento médio de 61 semanas utilizando risanquizumabe. Em pacientes com TB latente, deve-se considerar terapia anti-TB antes de iniciar o tratamento com SKYRIZI® (risanquizumabe). O SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado a pacientes com TB ativa.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Imunizações: antes de iniciar a terapia com SKYRIZI® (risanquizumabe), a conclusão de todas as imunizações apropriadas deve ser considerada de acordo com as diretrizes atuais de imunização. Se um paciente tiver recebido vacinas vivas (viral ou bacteriana), é recomendado aguardar pelo menos 4 semanas antes de iniciar o tratamento com risanquizumabe. Os pacientes tratados com risanquizumabe não devem receber vacinas vivas durante o tratamento e por pelo menos 21 semanas após o tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Excipientes com efeito conhecido:

SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL contém 68,0 mg de sorbitol por dose de 150 mg. O efeito aditivo de produtos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e o consumo alimentar de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

Atenção: contém sorbitol.

SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL, 150 mg/mL, 180 mg/1,2 mL, 360 mg/2,4 mL e 600mg/10 mL contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

O SKYRIZI® (risanquizumabe) não tem ou apresenta influência pouco significativa na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

Populações especiais:**Uso na gestação**

Os dados disponíveis com o uso de SKYRIZI® (risanquizumabe) em gestantes são insuficientes para informar quaisquer riscos associados ao medicamento.

- Dados em animais e/ou humanos: um estudo avançado de toxicidade no desenvolvimento pré e pós-natal foi realizado em macacos cynomolgus. Macacas cynomolgus grávidas receberam semanalmente doses subcutâneas de risanquizumabe de 5 ou 50 mg/kg a partir do dia 20 de gestação até ao parto e os macacos cynomolgus (mãe e filhotes) foram acompanhados durante 6 meses (180 dias) após o parto. Estas doses produziram exposições até aproximadamente 70 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada em seres humanos (MRHD) para psoríase (150 mg SC). Para a doença de Crohn, essas doses produziram exposições 10 vezes as exposições clínicas durante a indução com uma dose de 600 mg IV a cada 4 semanas e 39 vezes as exposições clínicas para manutenção, quando administradas 360 mg SC a cada 8 semanas. Para a colite ou retocolite ulcerativa, estas doses produziram exposições 5 vezes superiores às exposições clínicas durante a indução com uma dose de 1200 mg via IV a cada 4 semanas e 65 vezes às exposições clínicas na manutenção, quando administradas doses de 180 mg via SC, a cada 8 semanas. Não foram observadas mortes nos fetos/filhotes e/ou malformações relacionadas ao medicamento. Não houve efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento dos filhotes, incluindo avaliação de parâmetros externos, viscerais, esqueléticos e neurocomportamentais e parâmetros de imunotoxicologia do desenvolvimento. Nos filhotes, as concentrações séricas médias aumentaram de maneira dose-dependente e foram aproximadamente 20%-90% das respectivas concentrações maternas. Após o parto, a maioria das macacas cynomolgus adultas e todos os filhotes dos grupos tratados com risanquizumabe apresentaram concentrações séricas mensuráveis de risanquizumabe até 91 dias após o parto. As concentrações séricas estavam abaixo dos níveis detectáveis em 180 dias após o parto.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mulheres em idade fértil: as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos 21 semanas após a última dose do tratamento.

Uso na lactação: não há dados disponíveis sobre a presença de risanquizumabe no leite humano, sobre os efeitos no bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. Embora a IgG humana seja secretada no leite humano, os dados publicados sugerem que os anticorpos no leite materno não entram na circulação neonatal e infantil em quantidades substanciais.

Uso em idosos: dos 2234 pacientes com psoríase em placas, expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe) em estudos clínicos, 243 tinham 65 anos ou mais e 24 pacientes tinham 75 anos ou mais. Dos 1574 pacientes com doença de Crohn expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 72 tinham 65 anos ou mais. Dos 1512 pacientes com colite ou retocolite ulcerativa expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 103 tinham 65 anos ou mais. Portanto, há informações limitadas em pacientes \geq 65 anos de idade. No geral, não foram observadas diferenças na exposição de risanquizumabe entre pacientes idosos e mais jovens que receberam SKYRIZI® (risanquizumabe).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se espera que SKYRIZI® (risanquizumabe) seja metabolizado por enzimas hepáticas ou sofra eliminação renal. Não são esperadas interações medicamentosas entre SKYRIZI® (risanquizumabe) e inibidores, indutores de enzimas que metabolizam medicamentos.

Com base nos resultados de estudos de interações medicamentosas em pacientes com psoríase em placas, doença de Crohn ou RCU, e na análise farmacocinética populacional em psoríase em placas, artrite psoriásica, doença de Crohn e RCU, risanquizumabe não causaria ou seria impactado por interações medicamentosas (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Não é necessário ajuste de dose quando se administra concomitantemente risanquizumabe e substratos do citocromo P450.

Terapia imunossupressora concomitante: a segurança e eficácia de SKYRIZI® (risanquizumabe) em combinação com medicamentos imunossupressores, incluindo produtos biológicos, ou com fototerapia, não foram avaliadas.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SKYRIZI® (risanquizumabe) deve ser mantido em sua embalagem original. Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução de SKYRIZI® (risanquizumabe) 75mg/0,83mL em seringa pronta para uso é um líquido incolor a ligeiramente amarelo, límpido a ligeiramente opalescente.

SKYRIZI® (risanquizumabe) 150mg/mL, em caneta preenchida ou seringa pronta para uso, apresenta solução incolor a amarela, límpida a ligeiramente opalescente.

A solução de SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg/mL em carpule preenchido com 180 mg/1,2 mL ou 360 mg/2,4 mL é incolor a amarela, límpida a ligeiramente opalescente.

A solução pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas. SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser usado se a solução estiver turva ou com coloração alterada, ou se contiver flocos ou partículas grandes.

A solução de SKYRIZI® (risanquizumabe) 60 mg/mL em frasco de dose única é incolor a amarela, límpida a ligeiramente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser utilizado exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Psoríase em placas e artrite psoriásica

Modo de uso:

SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL e 150 mg/mL devem ser administrados via subcutânea. Se o paciente for utilizar SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL, devem ser administradas 2 injeções.

O paciente e o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro decidirão se o paciente deve injetar SKYRIZI® (risanquizumabe) por conta própria. SKYRIZI® (risanquizumabe) não deve ser administrado a menos que o paciente tenha sido treinado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro. Um cuidador do paciente também pode administrar as injeções de risanquizumabe após o treinamento.

Cada seringa pronta para uso ou caneta preenchida são de uso único.

Os pacientes não devem administrar a injeção em áreas onde a pele está sensível, machucada, eritematosa, endurecida ou afetada por psoríase. A administração de SKYRIZI® (risanquizumabe) na parte superior externa do braço só pode ser realizada por um profissional de saúde ou cuidador.

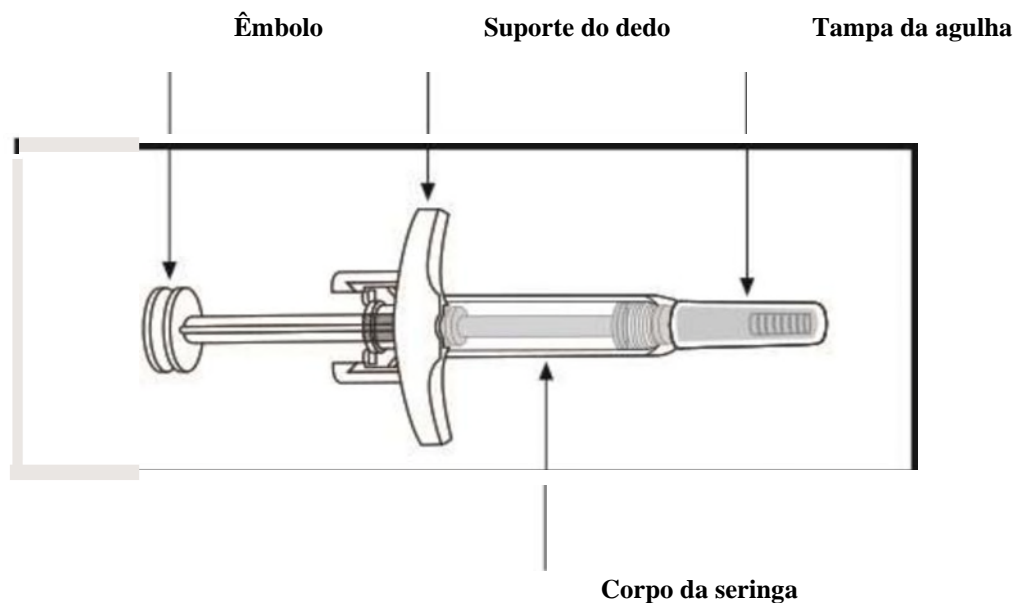
SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg/mL em caneta preenchida: antes da administração da caneta preenchida, os pacientes devem remover a embalagem do refrigerador e aguardar que ela atinja a temperatura ambiente, sem contato direto com a luz solar (30 a 90 minutos), sem retirar a caneta preenchida da embalagem.

SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL ou 150 mg/mL em seringa pronta para uso: antes da administração da seringa preenchida, os pacientes devem remover a embalagem do refrigerador e aguardar que ela atinja a temperatura ambiente, sem contato direto com a luz solar (15 a 30 minutos), sem retirar a(s) seringa(s) preenchida(s) da embalagem.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com a regulamentação local.

Leia as instruções completas antes de usar SKYRIZI® (risanquizumabe)

SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83 mL – seringa pronta para uso:



Informações importantes para saber como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83mL:

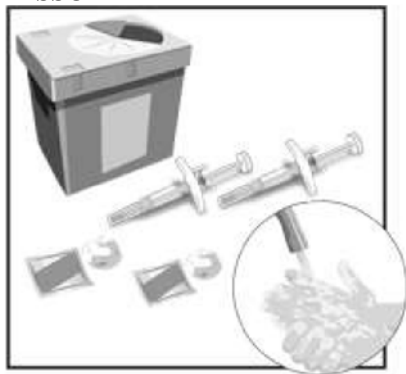
- Leia atentamente as instruções sobre como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe) antes de administrar uma injeção e siga-as passo a passo. Falar com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda;
- Marcar as datas no calendário para saber quando usar o SKYRIZI® (risanquizumabe);
- Manter o SKYRIZI® (risanquizumabe) na embalagem original para protegê-lo da luz até a hora de usá-lo;
- **Não** injetar se o líquido estiver turvo ou contiver flocos ou partículas grandes. O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se a seringa pronta para uso estiver vencida;
- **Não** usar se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado);
- **Não** agitar a seringa;
- **Não** usar se a seringa pronta para uso tiver sido derrubada ou danificada;
- **Não** usar se a tampa da seringa estiver quebrada ou faltando. Devolver este medicamento à farmácia;
- **Não** remover a tampa da agulha até o momento antes da injeção.

Para uma administração mais confortável: retire a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, longe da luz direta do sol, por **15 a 30 minutos** antes da injeção.

- **Não** retirar as seringas da embalagem até o momento da aplicação;
- **Não** aquecer o SKYRIZI® (risanquizumabe) de qualquer outra forma. Por exemplo, **não** aquecer em micro-ondas ou em água quente.

Siga as etapas abaixo todas as vezes que utilizar SKYRIZI® (risanquizumabe) 75 mg/0,83mL:

PASSO 1



Colocar os seguintes itens sobre uma superfície limpa e plana:

- 2 seringas preenchidas e 2 lenços umedecidos com álcool;
- 2 bolas de algodão ou compressas de gaze;
- Recipiente de descarte especial.

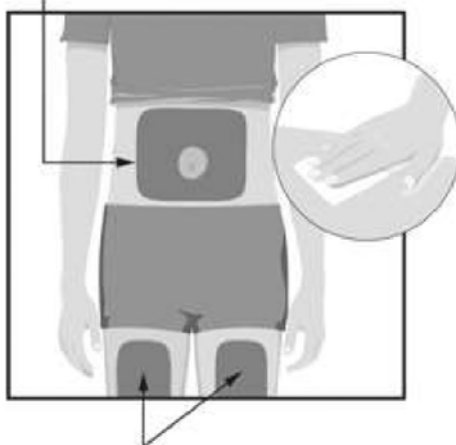
Lavar e secar as mãos.

Começar com uma seringa para a primeira injeção.

Para uma dose completa, são necessárias 2 injeções, uma após a outra.

PASSO 2

Locais para injeção



Locais para injeção

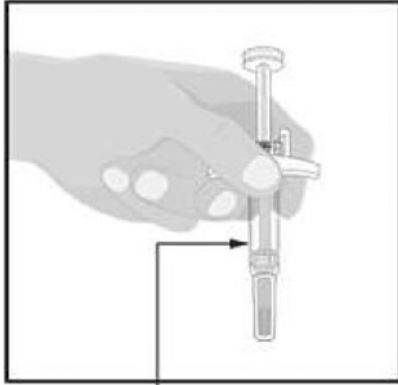
Escolher a partir destas 3 áreas o local da injeção:

- frente da coxa esquerda;
- frente da coxa direita;
- barriga (abdômen) a pelo menos 5 cm ao redor do umbigo.

Para a segunda seringa, injetar a pelo menos 3 cm da primeira injeção. **Não** injetar no mesmo local. Antes de cada aplicação, limpar o local da injeção fazendo movimentos circulares com um lenço umedecido em álcool.

- **Não** tocar nem assoprar o local da injeção após limpá-lo. Deixar a pele secar antes de realizar a injeção.
- **Não** injetar por cima da roupa;
- **Não** injetar na pele que esteja dolorida, machucada, avermelhada, dura, com cicatrizes ou com estrias;
- **Não** injetar em áreas afetadas pela psoríase.

PASSO 3



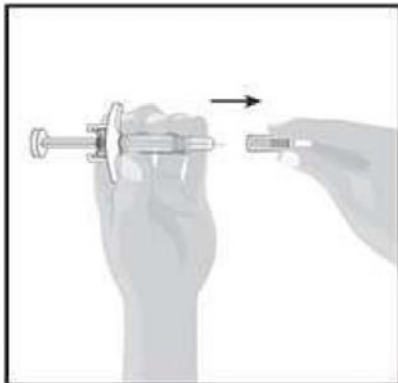
Verifique o líquido

Segurar a seringa com a agulha tampada apontando para baixo, como mostrado na figura ao lado.

Verificar o líquido na seringa.

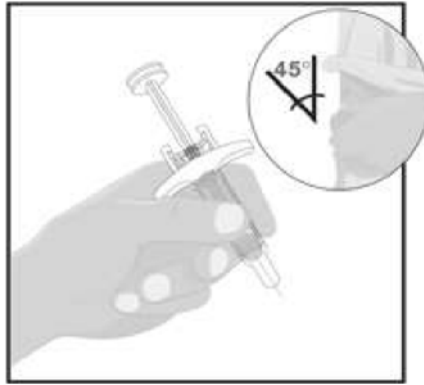
- É normal ver bolhas na janela;
- O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se o líquido estiver turvo ou apresentar flocos ou partículas grandes.

PASSO 4



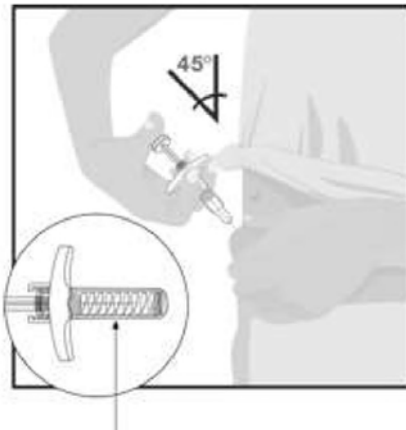
Remover a tampa da agulha:

- Segurar a seringa com uma mão, entre o suporte do dedo e a tampa da agulha;
- Com a outra mão, puxar delicadamente a tampa da agulha;
- **Não** segurar ou puxar o êmbolo ao remover a tampa da agulha;
- É possível ver uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal;
- Descartar a tampa da agulha;
- **Não** tocar na agulha com os seus dedos ou deixar que ela encoste em qualquer superfície.



PASSO 5 Segurar o corpo da seringa em uma mão entre o polegar e o indicador, como se fosse um lápis. Apertar delicadamente a área da pele limpa com a outra mão e segurá-la com firmeza. Inserir a agulha completamente na pele em um ângulo de aproximadamente 45 graus usando um movimento rápido e curto. Manter a seringa estável no mesmo ângulo.

PASSO 6



Lentamente empurrar o êmbolo até que todo o líquido seja injetado.

Puxar a agulha para fora da pele, mantendo a seringa no mesmo ângulo.

Lentamente retirar o polegar do êmbolo. A agulha será então coberta pelo protetor de agulha.

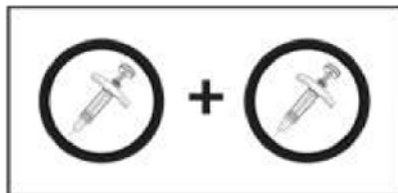
- O protetor de agulha não será ativado a menos que todo o líquido seja injetado;
 - O médico, farmacêutico ou enfermeiro deve ser avisado caso o paciente acredite que não administrou uma dose completa.

Pressionar uma bola de algodão ou gaze onde foi injetado e segurar por 10 segundos.

Não esfregar a pele onde foi injetado. O paciente pode apresentar um leve sangramento no local da injeção. Isto é normal.

Proteção da agulha

PASSO 7



2 Injeções são necessárias

Para uma dose completa, são necessárias 2 injeções, uma após a outra.

- Repetir os passos 2 a 6 com a segunda seringa;
- Injetar a segunda seringa logo após a primeira injeção, mas a pelo menos 3 cm de distância do local da primeira injeção.



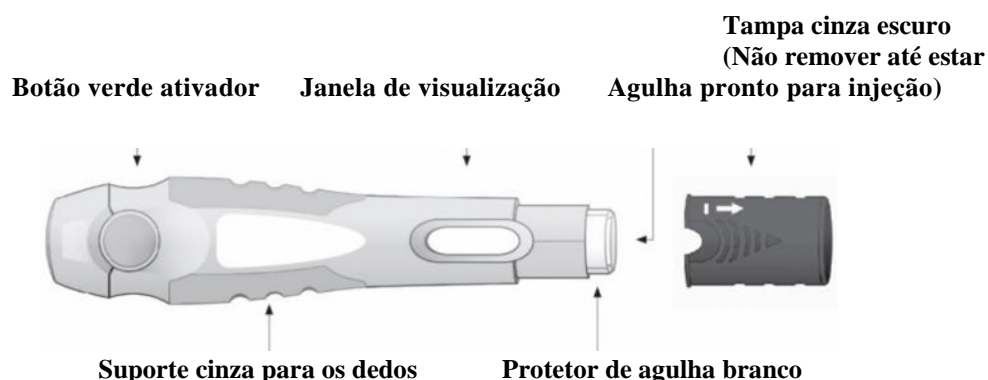
PASSO 8 Descartar as seringas usadas no recipiente de

descarte especial, imediatamente após o uso.

- **Não** descarte seringas usadas no lixo doméstico
- O médico, farmacêutico ou enfermeiro deve orientar o paciente como devolver o recipiente de descarte cheio.

caneta preenchida

SKYRIZI® (risanquizumabe) 150mg/mL –

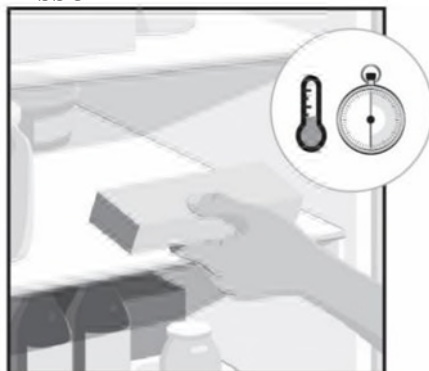


Informações importantes para saber como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe) 150mg/mL – caneta preenchida

- Leia atentamente as instruções sobre como aplicar SKYRIZI® (risanquizumabe) antes de administrar uma injeção e siga-as passo a passo. Falar com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda;
- Marque as datas no calendário para saber quando usar a próxima dose de SKYRIZI® (risanquizumabe);
- Mantenha o SKYRIZI® (risanquizumabe) na embalagem original para protegê-lo da luz até a hora de usá-lo;
- Retire a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, longe da luz direta do sol, por **30 a 90 minutos** antes da injeção;
- **Não** injetar se o líquido estiver turvo ou contiver flocos ou partículas grandes. O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se a caneta estiver vencida;
- **Não** usar se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado);
- **Não** agitar a caneta;
- **Não** usar se a caneta tiver sido derrubada ou danificada;
- **Não** usar se a embalagem estiver corrompida. Devolver este medicamento à farmácia;
- **Não** remover a tampa cinza escuro até o momento antes da injeção.

Siga as etapas abaixo todas as vezes que utilizar SKYRIZI® (risanquizumabe) 150mg/mL – caneta preenchida:

PASSO 1



Retirar a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, longe da luz direta do sol, por **30 a 90 minutos** antes da injeção;

- **Não** retirar a caneta da embalagem enquanto SKYRIZI® (risanquizumabe) 150mg/mL não atingir a temperatura ambiente;
- Não aquecer o SKYRIZI® (risanquizumabe) de qualquer outra forma. Por exemplo, **não** aquecer em micro-ondas ou em água quente.
- **Não** usar se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado);

PASSO 2



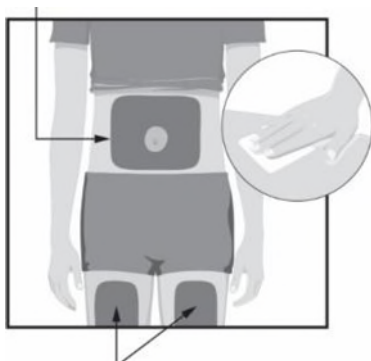
Colocar os seguintes itens sobre uma superfície limpa e plana:

- 1 caneta preenchida;
- 1 lenço umedecido com álcool;
- 1 bola de algodão ou compressa de gaze;
- Recipiente de descarte especial.

Lavar e secar as mãos.

PASSO 3

Locais para injeção



Locais para injeção

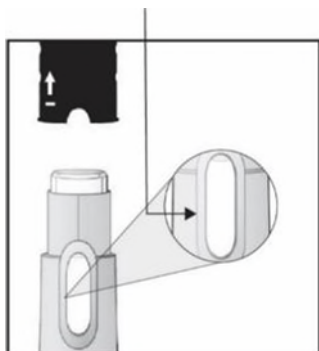
Escolher a partir destas 3 áreas, o local da injeção:

- frente da coxa esquerda;
- frente da coxa direita;
- barriga (abdômen) a pelo menos 5 cm ao redor do umbigo.

Antes de cada aplicação, limpar o local da injeção fazendo movimentos circulares com um lenço umedecido em álcool.

- **Não** tocar nem assoprar o local da injeção após limpá-lo. Deixar a pele secar antes de realizar a injeção.
- **Não** injetar por cima da roupa;
- **Não** injetar na pele que esteja dolorida, machucada, avermelhada, dura, com cicatrizes ou com estrias;
- **Não** injetar em áreas afetadas pela psoríase.

PASSO 4



Segurar a caneta com a tampa cinza escura apontando para cima, como mostrado na figura ao lado.

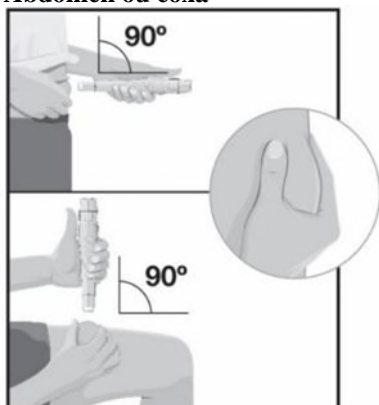
- Retirar a tampa cinza escura;
- Descartar a tampa cinza escura no lixo.

Verificar o líquido através da janela de visualização.

- É normal ver bolhas no líquido;
- O líquido deve estar incolor a ligeiramente amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou translúcidas;
- **Não** usar se o líquido estiver turvo ou apresentar flocos ou partículas grandes.

PASSO 5

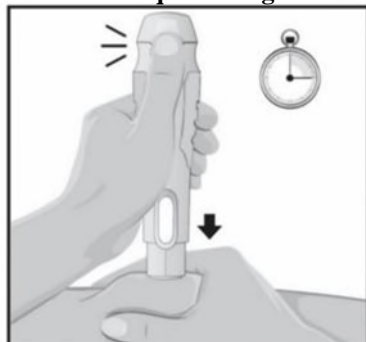
Abdômen ou coxa



- Segurar a caneta com os dedos no suporte para dedos cinza;
- Vire a caneta de forma que o protetor de agulha branco aponte para o local escolhido da injeção e seja possível ver o botão ativador verde.
- Apertar delicadamente a área da pele limpa com a outra mão, para criar uma prega e segure-a com firmeza.
- Posicione o protetor de agulha branco reto (ângulo de 90°) e pressione contra o local de injeção escolhido.

PASSO 6

Primeiro “clique” 15 segundos



Segurar a caneta de forma que seja possível visualizar o botão ativador verde e a janela de inspeção;

Apertar e manter pressionada a caneta contra o local da injeção.

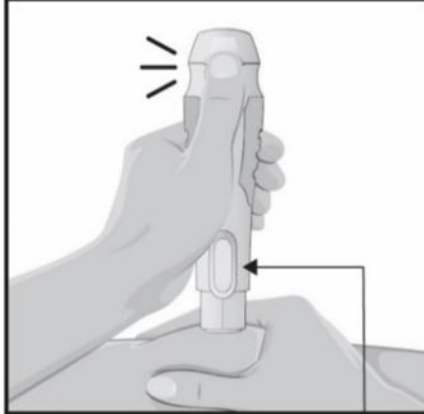
- A caneta só será ativada se o protetor de agulha branco tiver sido pressionado contra o local da injeção antes de pressionar o botão ativador verde.

Pressionar o botão ativador verde e segurar por **15** segundos.

- um “clique” alto significa que a injeção iniciou.

PASSO 7
Segundo

“clique”



Indicador amarelo

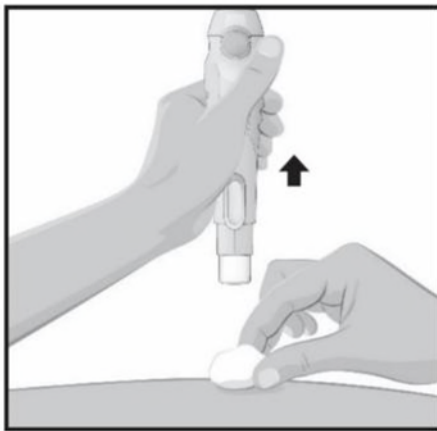
Manter a caneta pressionada no local da injeção.

A injeção está completa quando:

- a caneta emitir o segundo “clique” **ou**
- o indicador amarelo preencher a janela de visualização.

Esse processo leva **até 15** segundos.

PASSO 8



Quando a injeção estiver finalizada, retirar a caneta lentamente da pele.

O protetor de agulha branco irá cobri-la e um novo “clique” será emitido.

Depois de finalizado o processo, pressionar a bola de algodão ou gaze no local da injeção.

- **Não** esfregar a pele onde ocorreu a injeção
- Um leve sangramento no local da injeção é normal

PASSO 9



Descartar a caneta usada no recipiente de descarte especial, imediatamente após o uso.

- **Não** descartar caneta usada no lixo doméstico
- O médico, farmacêutico ou enfermeiro deve orientar o paciente como devolver o recipiente de descarte cheio.

Instruções para preparação e administração (Doença de Crohn e Colite ou retocolite ulcerativa)

SKYRIZI® (risanquizumabe) 60 mg/mL para uso intravenoso na indução do tratamento

1. SKYRIZI® (risanquizumabe) deve ser preparado com técnica asséptica por um profissional de saúde.
2. Antes da administração intravenosa de SKYRIZI® (risanquizumabe) seguir as instruções abaixo para diluição de SKYRIZI® (risanquizumabe) para uma concentração final do fármaco de aproximadamente 1,2 mg/mL a 6 mg/mL:

Indicação	Dose de indução via IV	Número de frascos de SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg/ 10 mL	Volume de solução SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg/ 10 mL	Volume total de injeção de dextrose a 5%
Doença de Crohn	600 mg	1	10 mL	100 mL, ou 250 mL, ou 500 mL
Colite retocolite ulcerativa	1200 mg	2	20 mL	250 mL, 500 mL

3. Antes do início da infusão intravenosa, o conteúdo da bolsa de infusão ou frasco de vidro deve estar à temperatura ambiente.
4. Faça a infusão da solução diluída por um período de pelo menos uma hora para dose de 600 mg de SKYRIZI® (risanquizumabe) e de pelo menos duas horas para SKYRIZI® (risanquizumabe) 1200 mg. A infusão deve ser administrada completamente dentro de 8 horas após a diluição na bolsa de infusão.
5. SKYRIZI® (risanquizumabe) solução injetável não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.
6. Cada frasco destina-se a uma única utilização e qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Manuseio e armazenamento do frasco para injetáveis e da solução diluída:

- A solução no frasco para injetáveis e as diluições não devem ser agitadas.
- A infusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for usada imediatamente, a solução diluída de SKYRIZI® (risanquizumabe) pode ser armazenada (protegida da luz) por até 20 horas entre 2 °C e 8 °C.
- Imediatamente após o preparo ou remoção do refrigerador, a solução diluída de SKYRIZI® (risanquizumabe) pode ser armazenada (protegida da luz solar direta e indireta) por 8 horas (tempo cumulativo após a preparação incluindo o período de armazenamento e infusão).
- A exposição à luz de ambientes internos é aceitável durante o armazenamento e administração à temperatura ambiente.
- Cada frasco destina-se a uma única utilização e qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.
- Não congelar.

SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg/1,2 mL e 360 mg/2,4 mL (150mg/mL) com dispositivo autoinjeter para uso subcutâneo na manutenção do tratamento

Informações importantes para antes da administração do SKYRIZI® (risanquizumabe) com dispositivo autoinjeter

- Você deve receber treinamento sobre como administrar o SKYRIZI® (risanquizumabe) antes de administrar uma injeção. Converse com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se precisar de ajuda ou com a Central de Relacionamento da AbbVie;

- Marque as datas de administração das doses na sua agenda para saber quando usar o SKYRIZI® (risanquizumabe);
- O dispositivo autoinjeter de uso único foi desenvolvido para uso somente com o carpule preenchido contendo SKYRIZI® (risanquizumabe);
- Mantenha o SKYRIZI® (risanquizumabe) na caixa original para proteger o medicamento da luz, até a hora de usá-lo;
- Retire a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, fora da luz solar direta, por pelo menos **45 minutos até 90 minutos** antes de aplicar;
- **Não** deixe o dispositivo autoinjeter ser molhado com água ou qualquer outro líquido;
- **Não** toque no botão de início (botão redondo de cor cinza) até colocar o dispositivo autoinjeter carregado com o carpule a ser fixado na pele e estar pronto para administração, pois esse só pode ser acionado uma única vez;
- Atividade física deve ser limitada durante o processo de administração. Movimentação moderada pode ser realizada-, como caminhar, pegar algo e curvar-se;
- **Não** demore para administrar o medicamento depois de carregar o carpule no dispositivo autoinjeter. A demora pode secar o medicamento e o dispositivo autoinjeter pode não funcionar depois;
- **Não** administre se o líquido na janela de inspeção estiver turvo ou contiver flocos ou partículas grandes. O líquido deve parecer transparente a amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou transparentes;
- **Não** agite a embalagem, o carpule preenchido ou o dispositivo autoinjeter.
- Mantenha dispositivos eletrônicos, incluindo telefones celulares, a pelo menos 30 cm do dispositivo autoinjeter até que a injeção esteja concluída. O impacto potencial da interferência eletrônica é desconhecido quando o dispositivo autoinjeter é operado dentro de 30 cm.
- Não exponha o dispositivo autoinjeter ao ambiente de ressonância magnética (RM) (por exemplo, exames de imagem por ressonância magnética).

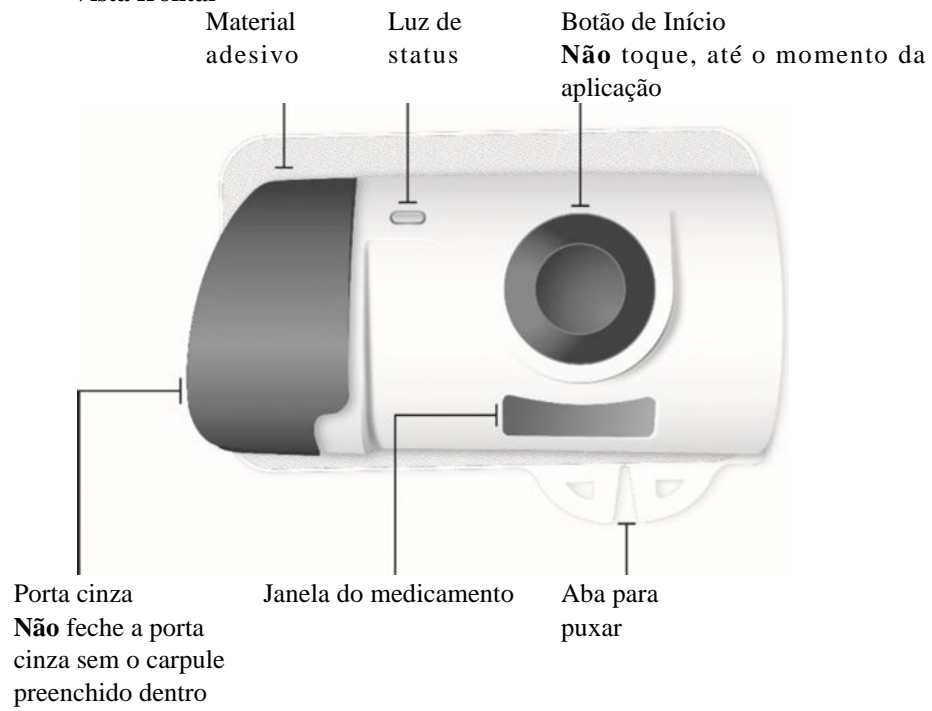
Não utilize o medicamento:

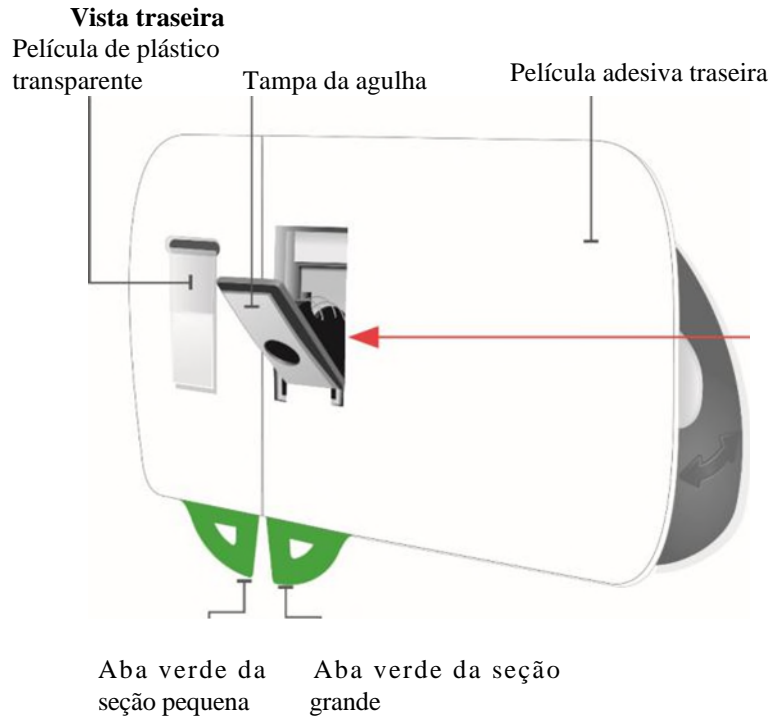
- se estiver vencido
- se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado)
- se o carpule ou o dispositivo autoinjeter tiver caído ou estiver danificado
- se a embalagem estiver rompida ou danificada
- se a vedação branca da embalagem de plástico estiver rompida ou ausente

Leia as instruções completas, antes de usar o SKYRIZI® (risanquizumabe)

Dispositivo autoinjeter

Vista frontal





Vista lateral

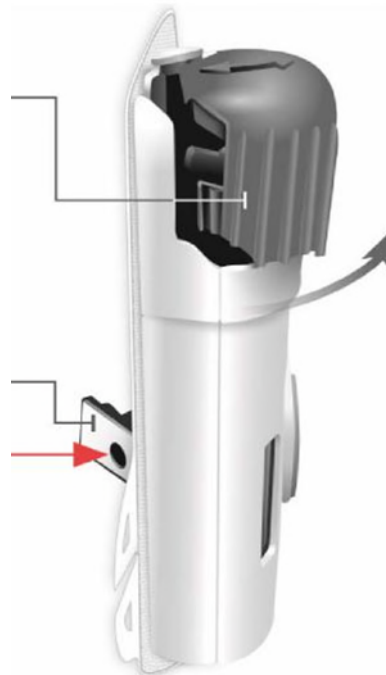
Trava da porta
 O lado de abertura tem sulcos

A porta cinza deve estar ligeiramente aberta.

Não feche a porta cinza sem o carpule preenchido dentro

Agulha interna
 (sob a tampa da agulha)

Não toque na área da tampa da agulha ou na agulha.

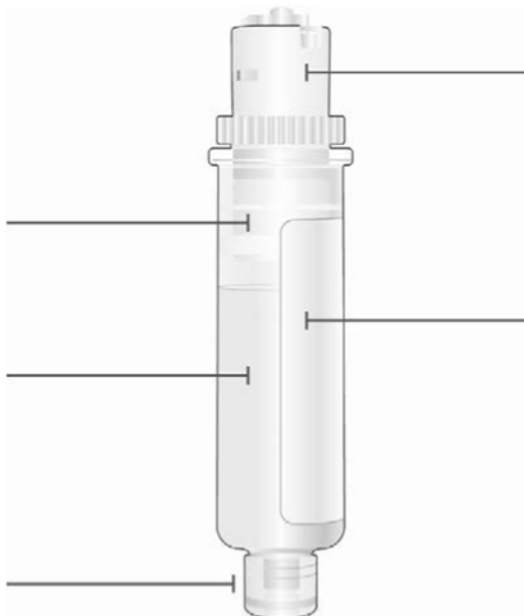


Carpule

O êmbolo branco expande-se pela câmara em direção à parte inferior do carpule, conforme o medicamento é injetado.

Medicamento

Ponta inferior menor

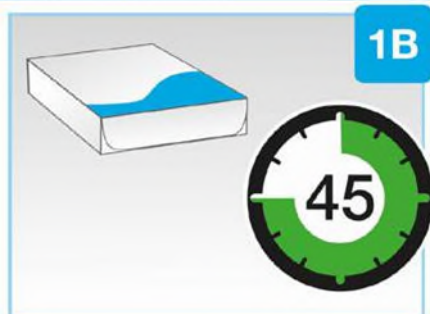
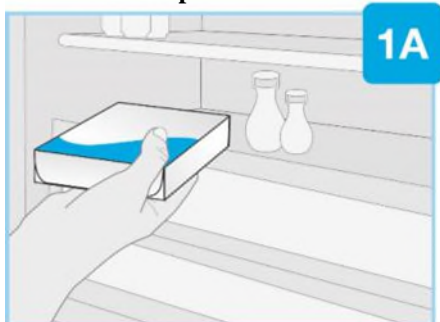


Parte superior maior do carpule
Não torça nem remova

Data de validade (Val)
Localizada na etiqueta do carpule

Siga as etapas abaixo, sempre que usar o SKYRIZI® (risanquizumabe)

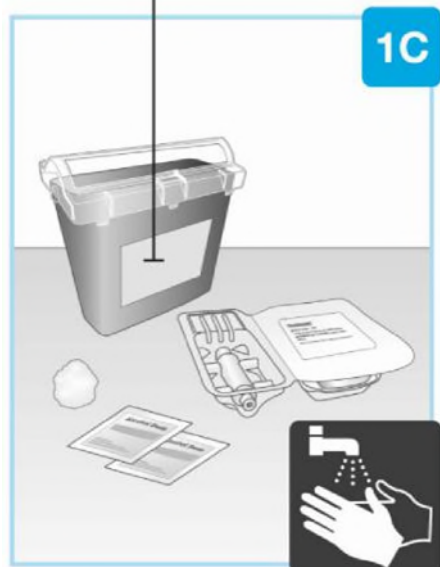
ETAPA 1 - Prepare-se



Retire a embalagem da geladeira e deixe-a em temperatura ambiente, protegido da luz solar direta, por pelo menos **45 minutos até 90 minutos** antes de administrar.

- Verifique a data de validade (Val.) na embalagem. Não use o SKYRIZI® (risanquizumabe), se estiver vencido.
- **Não** remova o carpule, nem o dispositivo autoinjeter da embalagem, enquanto estiver esperando o SKYRIZI® (risanquizumabe), atingir a temperatura ambiente.
- **Não** aqueça o SKYRIZI® (risanquizumabe) de nenhuma forma. Por exemplo, **não** o aqueça em um microondas ou em água quente.

Recipiente de descarte de objetos perfurocortantes

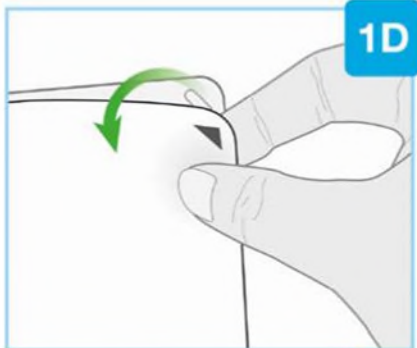


Reúna todos os suprimentos e lave as mãos

Coloque os seguintes itens em uma superfície limpa e plana contendo 1 dispositivo autoinjeter e 1 carpule preenchido

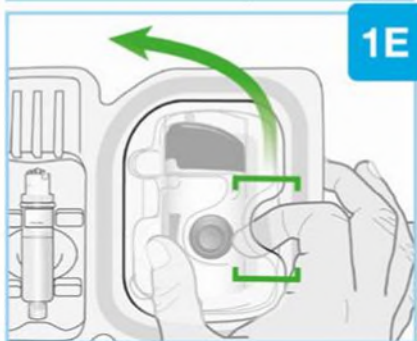
- 2 lenços umedecidos com álcool (não incluídos na embalagem)
- 1 bola de algodão ou gaze (não incluída na embalagem)
- recipiente de descarte especial (não incluído na embalagem)

Lave e seque as mãos.



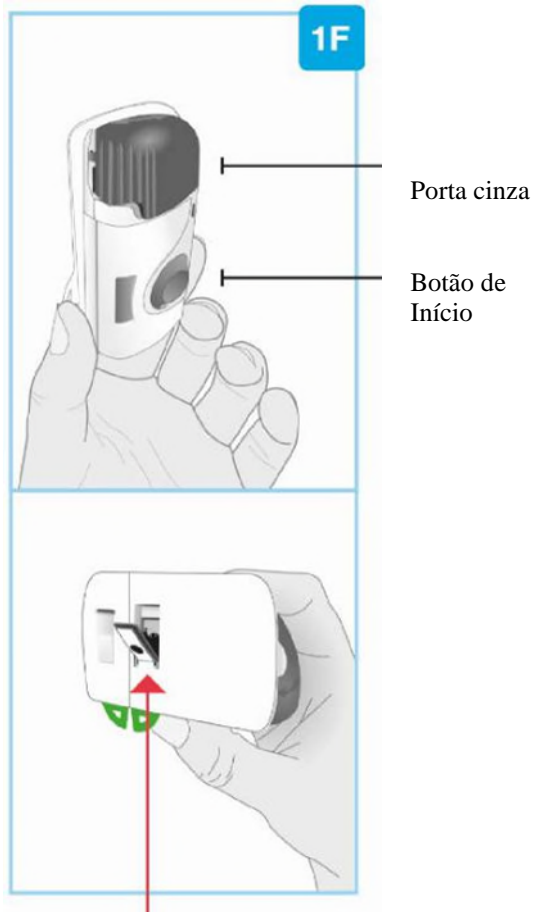
Remova a vedação branca da embalagem de plástico

- Localize a seta preta
- Retire a vedação branca da embalagem de plástico



Puxe a película de plástico interna

- Localize a abertura arredondada na película superior
- Insira o dedo indicador na abertura e coloque o polegar no lado oposto
- Puxe a película para removê-la e coloque-a de lado



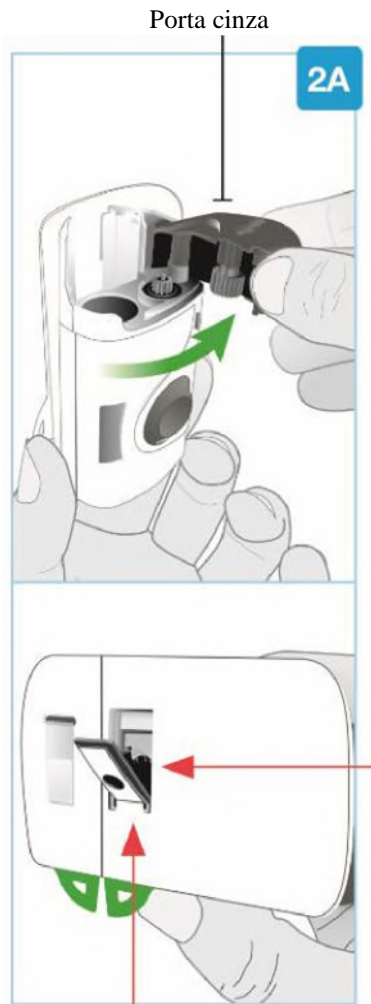
Agulha interna
(sob a tampa da agulha)

Inspecione o dispositivo autoinjeter

- Verifique se o dispositivo autoinjeter está intacto e sem danos
- A porta cinza deve estar ligeiramente aberta
- Se a porta cinza não abrir, pressione firmemente os sulcos da porta cinza (lado esquerdo da porta) e abra a porta
- **Não** feche a porta cinza, antes que o cartucho preenchido seja carregado
- **Não** use o dispositivo autoinjeter se deixá-lo cair, perceber peças ausentes ou se ele estiver danificado
- **Não** toque no botão cinza de início (redondo) até que seja o momento da administração, pois este só pode ser pressionado apenas **uma** única vez
- **Não** toque na área da tampa da agulha ou na agulha

Se o botão cinza de início for pressionado antes de ser fixado no local da aplicação, o dispositivo autoinjeter não poderá mais ser usado. Se isso acontecer, fale com o médico, o farmacêutico, o enfermeiro, ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável.

ETAPA 2 - Configurar o dispositivo autoinjeter



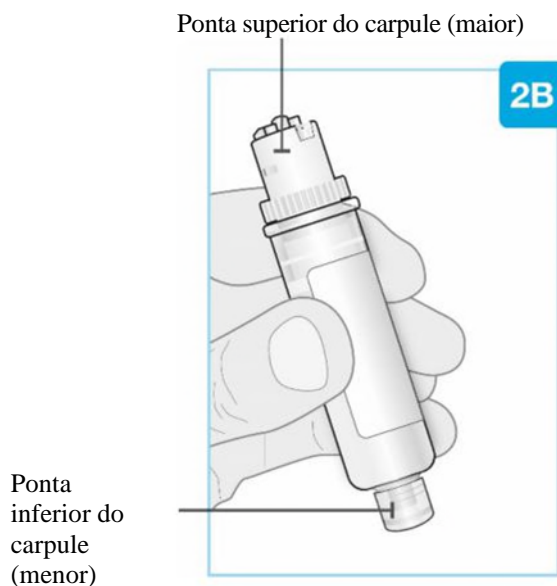
Tampa da agulha

Agulha interna (sob a tampa da agulha)

Abra totalmente a porta cinza

- Segure o dispositivo com a ponta dos dedos e pelas laterais mantendo-o na posição vertical. Evite tocar na área da tampa da agulha, localizada atrás do dispositivo autoinjeter. A agulha está atrás da tampa da agulha
- Gire a porta cinza totalmente para a direita para abri-la
- Se a porta cinza não abrir, pressione firmemente os sulcos da porta cinza (lado esquerdo da porta) e abra a porta
- **Não** feche a porta cinza, antes que o carpule preenchido seja carregado

Reserve ao lado o dispositivo autoinjeter.



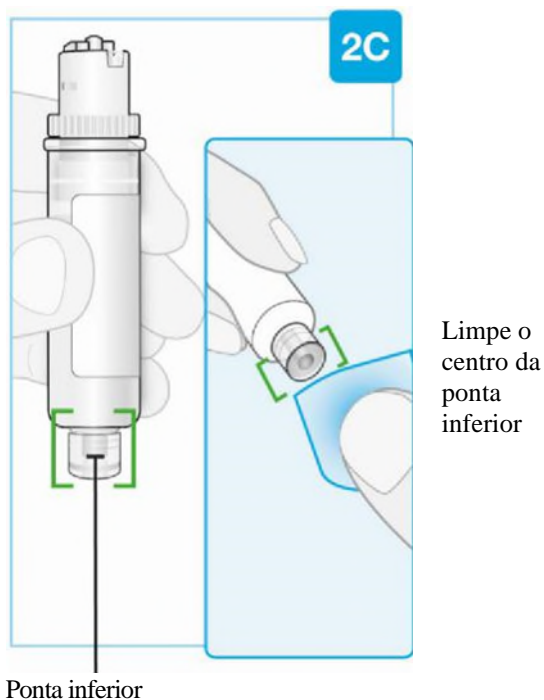
Inspecione o carpule preenchido

Remova cuidadosamente o carpule preenchido da embalagem de plástico.

- **Não** torça nem remova a parte superior do carpule

Verifique o carpule preenchido

- O líquido deve ser transparente a amarelo e pode conter pequenas partículas brancas ou transparentes. É normal ver uma ou mais bolhas
- **Não** utilize se o líquido estiver turvo, descolorido ou contiver flocos ou partículas grandes
- O carpule e seus componentes não devem estar rachados ou quebrados
- **Não** use se o líquido tiver sido congelado (mesmo se descongelado).
- **Não** use o carpule preenchido se deixá-lo cair, perceber peças ausentes ou se ele estiver danificado.

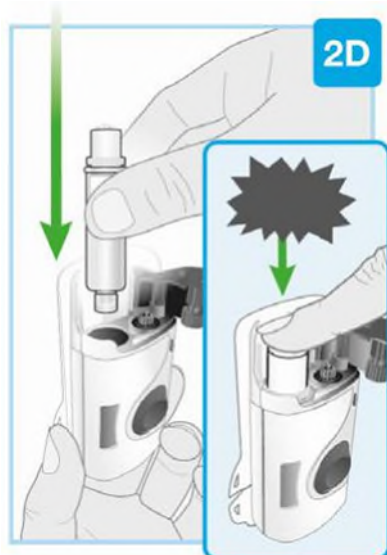


Limpe a ponta inferior do carpule

Localize a ponta inferior do carpule

- Limpe a ponta inferior do carpule com um lenço umedecido com álcool. Certifique-se de usar o lenço com álcool para limpar o centro da ponta inferior do carpule
- **Não** toque na ponta inferior do carpule depois da limpeza

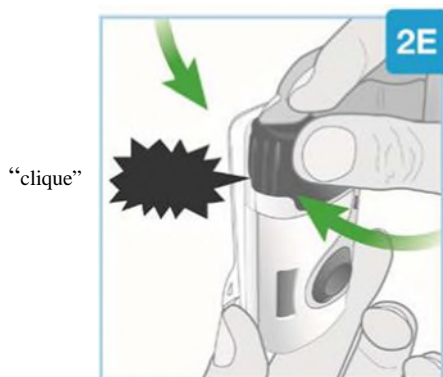
Insira reto



"clique"

Carregue o carpule preenchido limpo no dispositivo autoinjeter

- **Não** torça nem remova a parte superior do carpule preenchido
- Insira a ponta inferior do carpule preenchido no dispositivo autoinjeter primeiro
- Empurre firmemente o carpule preenchido para baixo, até ouvir um "clique"
- Depois de carregar o carpule preenchido, poderão aparecer algumas gotas de medicamento na parte de trás do dispositivo autoinjeter (na porta de saída da agulha). Isso é normal.
- Certifique-se que a administração do medicamento comece dentro de 5 minutos após a inclusão do carpule no dispositivo autoinjeter. A demora pode secar o medicamento.



"clique"

Feche a porta cinza

Gire a porta cinza para a esquerda e, em seguida, aperte firmemente e ouça a porta cinza fechar com um "clique"

- A porta cinza deve permanecer travada, depois do carregamento do carpule preenchido
- **Não** feche a porta cinza se o carpule preenchido não estiver totalmente inserido ou estiver ausente
- Siga rapidamente para a próxima etapa

ETAPA 3 - Prepare para administração

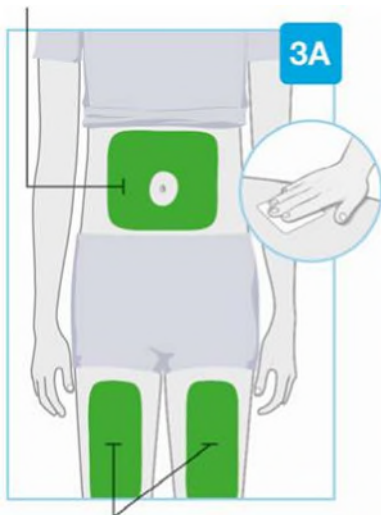
Áreas para a administração

Escolha e limpe o local de injeção

Escolha entre essas 3 áreas o local da injeção:

- parte frontal da coxa esquerda
- parte frontal da coxa direita
- a barriga (abdômen) a pelo menos 5 cm do umbigo

Não injete em áreas da pele que se dobram ou incham naturalmente, pois o sistema autoinjeter pode descolar durante o uso.



Áreas para injetar



Agulha interna
(sob a tampa da agulha)

Autoinjeter ativado
Luz de status piscando em azul

Antes da administração, limpe o local onde será a injeção, em um movimento circular com um lenço umedecido em álcool.

- **Não** toque nem sobre o local de injeção depois de limpá-lo. Deixe a pele secar antes de colocar o dispositivo autoinjeter na pele
- **Não** injete através das roupas
- **Não** injete na pele dolorida, com hematomas, vermelha, áspera, com cicatriz, estrias, verrugas ou muito pelo. Você pode aparar o excesso de pelos do local de injeção

Retire o papel de cobertura do adesivo das duas abas para expor o adesivo para aderência na pele

Vire o sistema autoinjeter para visualizar as duas abas verdes e puxar

- Evite tocar na tampa da agulha (com a agulha dentro)

Retire o papel de cobertura do adesivo maior, usando a aba verde para expor o adesivo de aderência na pele

Retire o papel de cobertura do adesivo menor, usando a aba verde, para expor o adesivo de aderência na pele. Isso removerá a película plástica transparente, ativando o dispositivo autoinjeter

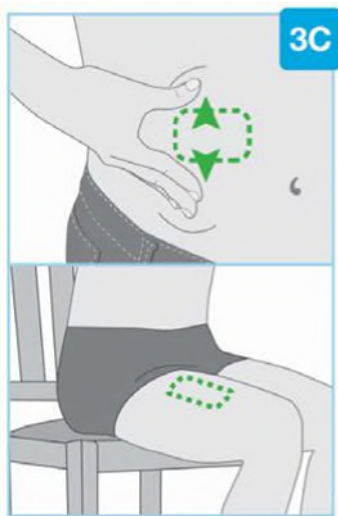
- Verifique a luz de status, quando o dispositivo autoinjeter emitir um bipe
- A luz de status piscará em azul, quando o dispositivo autoinjeter for ativado
- Se a luz de status não piscar em azul, fale com o médico, farmacêutico, enfermeiro ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável
- **Não** pressione o botão redondo cinza de início ainda
- **Não** toque na tampa da agulha, nem na agulha
- **Não** puxe o adesivo do dispositivo autoinjeter e nem permita que o adesivo dobre e cole nele mesmo



Se a luz de status piscar em vermelho, o dispositivo autoinjeter não está funcionando corretamente. Não continue a usá-lo.

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável, para obter ajuda.

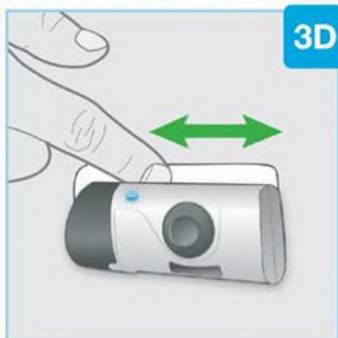
Se o dispositivo autoinjeter estiver conectado ao corpo, remova-o cuidadosamente da pele.



Prepare o dispositivo autoinjeter para o posicionamento

- Para a barriga (abdômen), mova e segure a pele para criar uma superfície firme e plana para a injeção, a pelo menos 5 cm do umbigo. Certifique-se de sentar-se reto para evitar dobras e saliências na pele.
- Não é necessário puxar a pele para aplicação na frente da coxa esquerda ou da coxa direita.

Certifique-se de colocar o dispositivo autoinjeter de forma que a luz de status azul fique sempre visível.

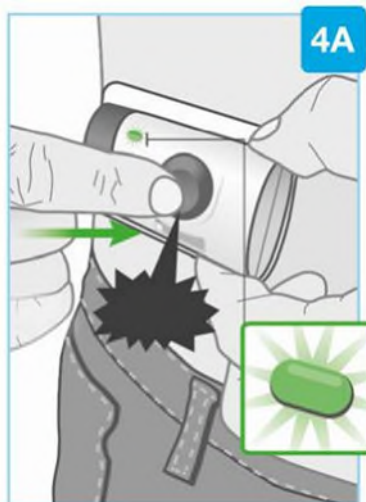


Fixe o dispositivo autoinjeter sobre a pele

- Quando a luz azul piscar, o dispositivo autoinjeter está pronto. Coloque-o sobre a pele limpa com a luz de status visível
- **Não** coloque o dispositivo autoinjeter sobre as roupas. Fixe-o diretamente sobre a pele.
- Passe o dedo ao redor do material adesivo para prendê-lo à pele
- **Não** mova nem ajuste o dispositivo autoinjeter, depois que ele tiver sido fixado na pele

Siga rapidamente para a próxima etapa.

ETAPA 4 - Administre o SKYRIZI® (risanquizumabe)



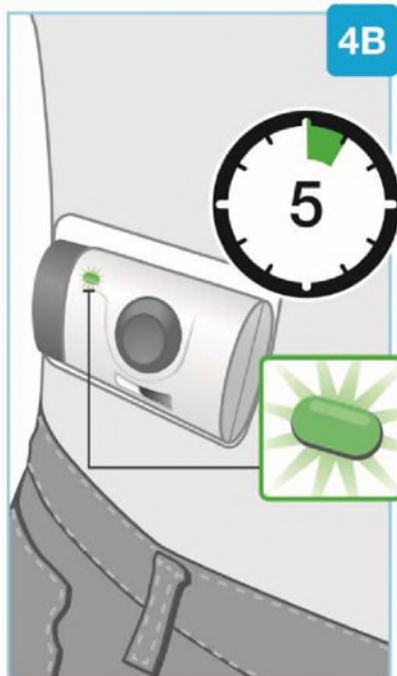
"clique"

Inicie a injeção

Pressione firmemente e solte o botão cinza de início (redondo)

- Você ouvirá um "clique" e poderá sentir uma picada da agulha
- Verifique a luz de status, quando o dispositivo autoinjeter emitir um bip
- Depois de iniciar a aplicação, a luz de status piscará continuamente em verde
- Depois de iniciar a injeção, você também ouvirá sons de bombeamento, enquanto o dispositivo autoinjeter administra o medicamento

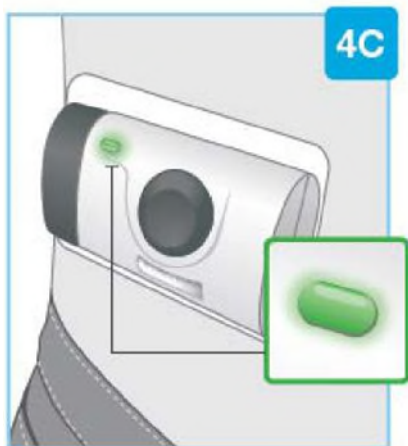
Não continue a usar o dispositivo autoinjeter se a luz de status piscar em vermelho. Remova cuidadosamente da pele se a luz de status piscar na cor vermelha. Se isso acontecer, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável.



Aguarde o término da aplicação

- Pode levar até 5 minutos para concluir a aplicação da dose completa do medicamento. O dispositivo autoinjeter irá parar automaticamente, quando a injeção for concluída
- Durante a aplicação, a luz de status continuará a piscar na cor verde
- Durante a aplicação, você ouvirá sons de bombeamento, enquanto o dispositivo autoinjeter continuar a administrar o medicamento
- Durante a aplicação, movimentos moderados podem ser realizados, como caminhar, pegar algo e curvar-se.

Não continue a usar o dispositivo autoinjeter, se a luz de status piscar em vermelho. Remova-o cuidadosamente da pele, se a luz de status piscar em vermelho. Se isso acontecer, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável



A administração estará concluída quando

- O dispositivo autoinjeter parar sozinho
- Você escutar um bip e a luz de status mudar para verde contínuo. Se a luz de status mudar para verde contínuo, isso significa que a aplicação está concluída

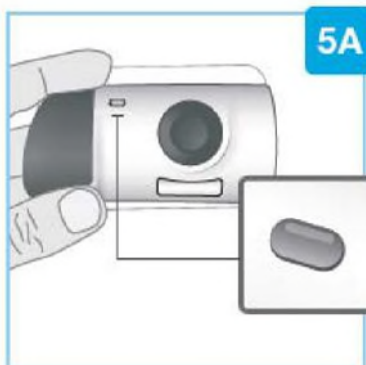


Remova o dispositivo autoinjeter

- **Não** coloque os dedos na parte de trás do dispositivo autoinjeter, ao removê-lo da pele
- Quando a injeção estiver concluída, segure na ponta do adesivo para retirar cuidadosamente o dispositivo autoinjeter da pele
- Evite tocar na tampa da agulha ou na agulha na parte de trás do dispositivo autoinjeter
- Depois de remover o dispositivo autoinjeter, você ouvirá alguns bipes e a luz de status se apagará
- A tampa da agulha cobrirá a agulha quando o dispositivo autoinjeter for removido da pele
- É normal ver algumas pequenas gotas de líquido na pele, depois de remover o dispositivo autoinjeter
- Pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção na pele e segure por 10 segundos
- **Não** esfregue o local da injeção
- Um leve sangramento no local da injeção é normal

Siga para a próxima etapa.

ETAPA 5 - Concluir



Verifique o dispositivo autoinjeter

Inspeccione a janela do medicamento e a luz de status.

Verifique se o êmbolo branco preenche toda a janela do medicamento e a luz verde contínua se apaga, informando que todo o medicamento foi injetado.

- Se o êmbolo branco não preencher a janela, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro ou com a Central de Relacionamento da AbbVie, conforme aplicável.

Recipiente de objetos perfurocortantes



Descarte

Descarte o dispositivo autoinjeter usado em um recipiente de descarte especial, logo depois do uso.

- O dispositivo autoinjeter contém baterias, componentes eletrônicos e uma agulha.
- Deixe o cartucho dentro do dispositivo autoinjeter.
- **Não** jogue o dispositivo autoinjeter usado no lixo doméstico.
- O médico, farmacêutico ou enfermeiro ou a Central de Relacionamento da AbbVie, informará como devolver o recipiente de descarte de perfuro-cortantes. Pode haver diretrizes locais para descarte.

Posologia:**Dose recomendada****Psoríase em placas e Artrite psoriásica****Dose recomendada**

A dose recomendada é de 150 mg, administradas por injeção subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose.

Deve-se considerar a descontinuação do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta após 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com psoríase em placas com resposta parcial inicial podem melhorar subsequentemente com a continuação do tratamento além de 16 semanas.

Doença de Crohn

A dose recomendada é de 600 mg, administrada por infusão intravenosa (IV) na semana 0, na semana 4 e na semana 8, seguidas de 360 mg, administrada por injeção subcutânea (SC) na Semana 12, e a partir de então, a cada 8 semanas.

Alguns pacientes que não responderam ao tratamento na semana 12, podem beneficiar-se da terapia de manutenção continuada por mais 12 semanas. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento em pacientes que não demonstraram evidência de benefício terapêutico até a semana 24.

Colite ou retocolite ulcerativa

A dose recomendada é de 1200 mg, administrada por infusão intravenosa (IV) na semana 0, na semana 4 e na semana 8, seguida de 180 mg, administrada por injeção subcutânea (SC) na semana 12 e, a partir de então, a cada 8 semanas.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, administrar a dose o mais rápido possível. Posteriormente, retomar a administração no dia e horário regular.

Administração em populações especiais**- Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de SKYRIZI® (risankizumabe) em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

- Pacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose (veja em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito de insuficiência hepática ou renal na farmacocinética de SKYRIZI® (risankizumabe). Não se espera que estas condições tenham qualquer impacto significativo na farmacocinética dos anticorpos monoclonais e não se considera necessário ajuste na dose (veja em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

9. REAÇÕES ADVERSAS**Experiência de estudos clínicos****- Psoríase em placas**

Um grupo de 2.234 pacientes foi tratado com SKYRIZI® (risankizumabe) nos estudos de desenvolvimento clínico em psoríase em placas, representando 2.167 pacientes-ano de exposição ao

medicamento. Destes, 1.208 pacientes com psoríase receberam SKYRIZI® (risanquizumabe) por pelo menos um ano.

Os dados dos estudos controlados por placebo e medicamento ativo foram agrupados para avaliar a segurança de SKYRIZI® (risanquizumabe) por até 16 semanas. No total, 1.306 pacientes foram avaliados no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) 150 mg. Eventos adversos graves ocorreram em 2,4% no grupo SKYRIZI® (risanquizumabe) (9,9 eventos/ 100 pacientes-ano) comparado a 4,0% no grupo placebo (17,4 eventos/ 100 pacientes-ano), 5,0% no grupo ustequinumabe (18,4 eventos/ 100 pacientes-ano) e 3,0% no grupo adalimumabe (14,7 eventos/ 100 pacientes-ano).

As reações adversas ao SKYRIZI® (risanquizumabe) provenientes de estudos clínicos estão listadas por classe de sistemas e órgãos do MedDRA e baseiam-se na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito rara ($< 1/10.000$).

- Infecções e infestações

Reação muito comum: infecções do trato respiratório superior^a

Reação comum: micoses superficiais^b

Reação incomum: foliculite

- Distúrbios do sistema nervoso

Reação comum: cefaleia^c

- Distúrbios gerais e condições do local de administração

Reação comum: fadiga^d e reações no local da injeção^e

^a Inclui: infecção do trato respiratório (viral, bacteriana ou não especificada), sinusite (incluindo aguda), rinite, nasofaringite, faringite (incluindo viral), tonsilite

^b Inclui: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pitíriase versicolor, tinea manuum, onicomicose

^c Inclui: cefaleia, cefaleia tensional, cefaleia sinusal

^d Inclui: fadiga, astenia, mal-estar

^e Inclui: hematoma no local da injeção, eritema, hematoma, hemorragia, irritação, dor, prurido, reação, edema, eritema no local de infusão, extravasamento no local de infusão, reação no local de infusão, inchaço no local de infusão

Reações Adversas Específicas

Infecções

Nas primeiras 16 semanas, as infecções ocorreram em 22,1% do grupo tratado com SKYRIZI® (risanquizumabe) (90,8 eventos/ 100 pacientes-ano) em comparação com 14,7% do grupo placebo (56,5 eventos/ 100 pacientes-ano), 20,9% do grupo ustequinumabe (87,0 eventos/ 100 pacientes-ano) e 24,3% do grupo adalimumabe (104,2 eventos/ 100 pacientes-ano). A maioria dos casos foi não grave e de gravidade leve a moderada e não levou à descontinuação do SKYRIZI® (risanquizumabe).

Ao longo de todo o programa de psoríase, incluindo a exposição a longo prazo ao SKYRIZI® (risanquizumabe), a taxa de infecções (75,5 eventos por 100 pacientes-anos) foi semelhante à observada durante as primeiras 16 semanas de tratamento.

Segurança a longo prazo

Até a semana 52, a frequência das reações adversas foi semelhante ao perfil de segurança observado durante as primeiras 16 semanas de tratamento. Até a semana 52, as taxas de eventos adversos graves ajustadas pela exposição por 100 pacientes-ano foram 9,4 para pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) e 10,9 para aqueles tratados com ustequinumabe.

Os pacientes que concluíram alguns estudos clínicos de Fase 3 para psoríase em placas tiveram uma oportunidade de se inscrever no estudo de extensão aberto, LIMMITLESS. Um total de 2.170 pacientes no estudo LIMMITLESS foram tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe), representando 11.586 pacientes-anos de exposição. Desde a primeira exposição ao SKYRIZI® (risanquizumabe), 2.139 pacientes com psoríase foram expostos ao SKYRIZI® (risanquizumabe), por pelo menos um ano e 1.419 pacientes por mais de 05 anos.

Para os pacientes expostos a mais de 05 anos com SKYRIZI® (risanquizumabe), não foram identificadas novas reações adversas em comparação com as primeiras 16 semanas de tratamento.

- Artrite psoriásica

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com psoríase em placas. O perfil de segurança de SKYRIZI® (risanquizumabe) com até 52 semanas de exposição foi consistente com o perfil observado até 24 semanas.

- Doença de Crohn

O perfil de reação adversa medicamentosa observado em pacientes com doença de Crohn tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) foi consistente com o perfil de reação adversa medicamentosa observado em pacientes com psoríase em placa. Não foram identificadas novas reações adversas nos estudos de doença de Crohn com SKYRIZI® (risanquizumabe).

A maioria das infecções não foram graves, tiveram gravidade de leve a moderada e não levaram à descontinuação do SKYRIZI® (risanquizumabe).

A taxa de infecções nos dados agrupados dos estudos de indução de 12 semanas foi de 83,3 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg IV, em comparação com 117,7 eventos por 100 pacientes-anos em placebo. A taxa de infecções graves foi de 3,4 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 600 mg IV, em comparação com 16,7 eventos por 100 pacientes-anos no placebo.

A taxa de infecções no estudo de manutenção de 52 semanas foi de 57,7 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 360 mg SC depois da indução de SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 76,0 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes que receberam placebo depois da indução com SKYRIZI® (risanquizumabe). A taxa de infecções graves foi de 6,0 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 360 mg SC, depois da indução com SKYRIZI® (risanquizumabe), em comparação com 5,0 eventos por 100 pacientes-anos em pacientes que receberam placebo depois da indução com SKYRIZI® (risanquizumabe).

Colite ou retocolite ulcerativa

O perfil de reações adversas ao medicamento observado em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) foi consistente com o perfil de reações adversas ao medicamento observado em pacientes tratados para as demais indicações. Não foram identificadas novas reações adversas medicamentosas nos estudos de SKYRIZI® (risanquizumabe) para o tratamento da colite ou retocolite ulcerativa.

A maioria das infecções não foram graves, tiveram gravidade de leve a moderada e não levaram à descontinuação do SKYRIZI® (risanquizumabe).

A taxa de infecções nos dados agrupados do estudo de indução de 12 semanas foi de 77,5 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 1200 mg IV em comparação com 75,4 eventos por 100 pacientes-ano no placebo. A taxa de infecções graves foi de 2,9 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 1200 mg IV, em comparação com 5,1 eventos por 100 pacientes-ano no grupo placebo.

A taxa de infecções no estudo de manutenção de 52 semanas foi de 67,4 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC após indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com 64,6 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes que receberam placebo após a indução de SKYRIZI® (risanquizumabe). A taxa de infecções graves foi de 1,1 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) 180 mg SC após a indução de SKYRIZI® (risanquizumabe) em comparação com 2,3 eventos por 100 pacientes-ano em pacientes que receberam placebo após a indução de SKYRIZI® (risanquizumabe).

Experiência após comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após aprovação de SKYRIZI® (risanquizumabe). Como essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Pacientes devem ser instruídos a procurarem seu médico ou cirurgião-dentista imediatamente se apresentarem algum dos seguintes sintomas:

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eczema, erupção cutânea e urticária
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para imunogenicidade com SKYRIZI® (risanquizumabe). A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio, pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, momento de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença de base. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos ao risanquizumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser equivocada.

- Psoríase em placas

Para pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) na dose clínica recomendada por até 52 semanas nos estudos clínicos de psoríase, foram detectados anticorpos antimedicação e anticorpos neutralizantes em 24% (263/1079) e 14% (150/1079) dos pacientes avaliados, respectivamente.

Para pacientes expostos ao tratamento de longo prazo com SKYRIZI® (risanquizumabe) no estudo de extensão, o perfil de imunogenicidade observado até 204 semanas de tratamento foi consistente em comparação com as primeiras 52 semanas de tratamento.

- Artrite psoriásica

Para pacientes tratados com SKYRIZI® (risanquizumabe) na dose clínica recomendada por até 28 semanas em ensaios clínicos para artrite psoriásica, anticorpos antifármacos e anticorpos neutralizantes emergentes do tratamento foram detectados em 12,1% (79/652) e 0% (0/652) dos pacientes avaliados, respectivamente. Os anticorpos do risanquizumabe, incluindo anticorpos neutralizantes, não foram associados a alterações na resposta clínica ou segurança.

Para a maioria dos pacientes, os anticorpos para o risanquizumabe, incluindo os anticorpos neutralizantes, não foram associados a alterações na resposta clínica ou segurança. Entre os poucos pacientes (aproximadamente 1%; 7 / 1.000 na semana 16 e 6/598 na semana 52) com altos títulos de anticorpos (> 128), a resposta clínica pareceu estar reduzida. A incidência de reações no local da injeção é numericamente mais alta nos pacientes com anticorpos antifármacos positivos comparados com os pacientes negativos para estes anticorpos no curto prazo (16 semanas: 2,7% versus 1,3%) e no tratamento a longo prazo (> 52 semanas: 5,0% vs 3,3%). As reações no local da injeção foram, em sua maioria, leves e moderadas em gravidade, e nenhuma levou à interrupção do SKYRIZI® (risanquizumabe).

- Doença de Crohn

Para pacientes tratados com SKYRIZI® (risanzumabe) nas doses recomendadas de indução IV e de manutenção SC por até 64 semanas em estudos clínicos de DC, anticorpos antifármacos que surgem do tratamento e anticorpos neutralizantes foram detectados em 3,4% (2/58) e 0% (0/58) dos pacientes avaliados, respectivamente.

- Colite ou retocolite ulcerativa

Para pacientes tratados com SKYRIZI® (risanzumabe) nas doses recomendadas para indução intravenosa e manutenção via subcutânea (180 mg) por até 64 semanas em ensaios clínicos de colite ou retocolite ulcerativa, anticorpos antidrogas emergentes do tratamento e anticorpos neutralizantes foram detectados em 8,9% (8/90) e 6,7% (6/90) para a dose SC de 180 mg, dos indivíduos avaliados.

Dentre todas as indicações, anticorpos contra risanzumabe, incluindo anticorpos neutralizantes, não foram associados a alterações na resposta clínica ou na segurança.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0016

SKYRIZI® (risanzumabe) 75 mg/0,83 mL (seringa preenchida)

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach – Alemanha

ou

Abbvie Biotechnology Ltd.
Barceloneta - Porto Rico

SKYRIZI® (risanzumabe) 150 mg/mL (caneta preenchida)

Produzido por:

Abbvie Biotechnology Ltd.
Barceloneta - Porto Rico

SKYRIZI® (risanzumabe) 360 mg/2,4 mL e 600 mg/10 mL

Produzido por:

Patheon Italia S.P.A.
Monza - Itália

Registrado e Importado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU15

