

SKYRIZI®**(risankizumab-rzaa)****para uso subcutáneo o intravenoso****Rx solamente****INFORMACIÓN DESTACADA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN**

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para usar SKYRIZI de forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la prescripción para SKYRIZI.

SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) inyectable, para uso subcutáneo o intravenoso
Aprobación inicial en EE. UU.: 2019

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso, enfermedad de Crohn (1.3)	06/2022
Indicaciones y uso, artritis psoriásica (1.2)	01/2022
Posología y administración (2.1, 2.2, 2.6, 2.7)	06/2022
Posología y administración, artritis psoriásica (2.4)	01/2022
Posología y administración, dosis recomendada para la enfermedad de Crohn (2.6)	09/2022
Advertencias y precauciones, reacciones alérgicas (5.1)	01/2022
Advertencias y precauciones, hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (5.4)	06/2022

INDICACIONES Y USO

SKYRIZI es un antagonista de la interleucina-23 y está indicado para el tratamiento de:

- psoriasis en placas de moderada a intensa en adultos aptos para recibir terapia sistémica o fototerapia. (1.1)
- afectados de artritis psoriásica activa. (1.2)
- enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa en adultos. (1.3)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Dosis recomendada****Psoriasis en placas y artritis psoriásica:**

- 150 mg administrados por inyección subcutánea en la semana 0, la semana 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas. (2.3, 2.4)
- En pacientes con artritis psoriásica, SKYRIZI puede administrarse solo o en politerapia con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos. (2.4)

Enfermedad de Crohn:

- Antes de iniciar un tratamiento con SKYRIZI, obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina. (2.1, 5.4)
- La dosis de inducción recomendada es de 600 mg administrados por infusión intravenosa durante al menos 1 hora en las semanas 0, 4 y 8. La dosis de mantenimiento recomendada es de 180 mg o 360 mg administrados por inyección subcutánea en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas. Administre la dosis mínima que sea eficaz para mantener la respuesta terapéutica. (2.6)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**Inyección subcutánea (3)**

- Inyección: 150 mg/ml en cada pluma monodosis precargada.
- Inyección: 75 mg/0.83 ml en cada jeringa monodosis precargada.
- Inyección: 150 mg/ml en cada jeringa monodosis precargada.
- Inyección: 180 mg/1.2 ml (150 mg/ml) en cada cartucho monodosis precargado.
- Inyección: 360 mg/2.4 ml (150 mg/ml) en cada cartucho monodosis precargado.

Infusión intravenosa (3)

- Inyección: 600 mg/10 ml (60 mg/ml) en cada vial monodosis.

CONTRAINDICACIONES

- SKYRIZI está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de reacciones alérgicas graves al risankizumab-rzaa o a cualquiera de los excipientes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones alérgicas: Pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluso anafilaxia (5.1)
- Infecciones: SKYRIZI podría aumentar el riesgo de infección. Indique a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si se presenta tal infección, no administre SKYRIZI hasta que esta se resuelva. (5.2)
- Tuberculosis (TB): Antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI, evalúe para tuberculosis. (5.3)

- Hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn: Se ha notificado la aparición de lesión hepática medicamentosa durante el período de inducción. Evalúe los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y durante el período de inducción, al menos hasta 12 semanas de tratamiento. De allí en adelante, haga evaluaciones en conformidad con la atención médica habitual del paciente. (5.4)
- Administración de vacunas: Evite el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son:

- Psoriasis en placas y artritis psoriásica (≥1%):** infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, fatiga, reacciones en el lugar de inyección e infecciones por tiña. (6.1)
- Enfermedad de Crohn (>3%):**
 - Inducción:** infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza y artralgia. (6.1)
 - Mantenimiento:** artralgia, dolor abdominal, reacciones en el lugar de inyección, anemia, pirexia, dolor de espalda, artropatía e infección de las vías urinarias. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AbbVie Inc. al 1-800-633-9110 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 9/2022

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Psoriasis en placas
- 1.2 Artritis psoriásica
- 1.3 Enfermedad de Crohn

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Procedimientos previos al inicio del tratamiento
- 2.2 Consideraciones generales para la administración
- 2.3 Dosis recomendada para la psoriasis en placas
- 2.4 Dosis recomendada para la artritis psoriásica
- 2.5 Instrucciones de preparación y administración (psoriasis en placas y artritis psoriásica)
- 2.6 Dosis recomendada para la enfermedad de Crohn
- 2.7 Instrucciones de preparación y administración (enfermedad de Crohn)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Reacciones alérgicas
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Tuberculosis
- 5.4 Hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn
- 5.5 Administración de vacunas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia luego de la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Psoriasis en placas
- 14.2 Artritis psoriásica
- 14.3 Enfermedad de Crohn

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE**

*No figuran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Psoriasis en placas

SKYRIZI® está indicado como tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a intensa en adultos aptos para recibir terapia sistémica o fototerapia.

1.2 Artritis psoriásica

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos.

1.3 Enfermedad de Crohn

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa en adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Procedimientos previos al inicio del tratamiento

- Antes de iniciar la administración de SKYRIZI para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Antes de iniciar un tratamiento con SKYRIZI, evalúe a los pacientes en busca de infección por tuberculosis (TB) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Debe completarse la administración de todas las vacunas apropiadas para cada edad, según las pautas actuales de inmunización [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

2.2 Consideraciones generales para la administración

- Antes de la administración, inspeccione visualmente SKYRIZI en busca de partículas o cambios de color. La solución podría contener unas cuantas partículas entre traslúcidas y blancas.
 - SKYRIZI 150 mg/ml, 180 mg/1.2 ml y 360 mg/2.4 ml: solución de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente.
 - SKYRIZI 75 mg/0.83 ml y 600 mg/10 ml: solución de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente.
 - No use la solución si contiene partículas grandes, está turbia o cambió de color.
- Deseche el producto después de usarlo y no lo vuelva a utilizar.

2.3 Dosis recomendada para la psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 150 mg administrados por inyección subcutánea en la semana 0, la semana 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas.

2.4 Dosis recomendada para la artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg administrados por inyección subcutánea en la semana 0, la semana 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas.

SKYRIZI puede administrarse solo o en politerapia con fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos.

2.5 Instrucciones de preparación y administración (psoriasis en placas y artritis psoriásica)

- Administre SKYRIZI en pluma precargada o en jeringas precargadas por vía subcutánea.
 - Los pacientes pueden autoinyectarse SKYRIZI después de recibir capacitación en la técnica de inyección subcutánea. Capacite adecuadamente a los pacientes y/o cuidadores en la técnica de inyección subcutánea de SKYRIZI.
 - Antes de la inyección, saque el envase de SKYRIZI del refrigerador y, sin sacar la pluma precargada o las jeringas precargadas del envase, deje que SKYRIZI alcance la temperatura ambiente fuera de la luz solar directa (30 a 90 minutos para la pluma precargada y 15 a 30 minutos para las jeringas precargadas).
 - Al usar una pluma precargada o jeringa precargada de SKYRIZI 150 mg/ml, inyecte una pluma o jeringa monodosis precargada de 150 mg.
 - Al usar jeringas precargadas de SKYRIZI 75 mg/0.83 ml, es necesario utilizar dos jeringas precargadas de 75 mg para obtener una dosis de 150 mg. Inyecte una jeringa precargada después de la otra en diferentes zonas anatómicas (como los muslos o el abdomen).
 - Deben evitarse las zonas de piel sensible, amoratada, enrojecida, indurada o afectada por la psoriasis. Únicamente un profesional de la salud o cuidador podrán administrar SKYRIZI en la región superolateral del brazo.
 - Si se omite una dosis, adminístrela lo antes posible. Posteriormente puede reanudarse la administración a la hora programada regularmente.
- En las "Instrucciones de uso" de SKYRIZI encontrará más detalles sobre la preparación y administración de SKYRIZI [*consulte Instrucciones de uso*]. Indique al paciente que lea las Instrucciones de uso antes de la administración.

2.6 Dosis recomendada para la enfermedad de Crohn

Pacientes adultos: inducción

La dosis de inducción recomendada de SKYRIZI es de 600 mg administrados por infusión intravenosa durante al menos 1 hora en las semanas 0, 4 y 8.

Pacientes adultos: mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de SKYRIZI es de 180 mg o 360 mg administrados por inyección subcutánea en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas. Administre la dosis eficaz mínima que sea necesaria para mantener la respuesta terapéutica.

2.7 Instrucciones de preparación y administración (enfermedad de Crohn)

Esquema posológico para inducción por vía intravenosa

1. SKYRIZI en vial para administración por vía intravenosa está indicado para ser administrado mediante técnica aséptica por un profesional de la salud.
2. Antes de la administración intravenosa, extraiga del vial 10 ml de solución de SKYRIZI e inyecte esa cantidad en una bolsa o frasco de vidrio para infusión intravenosa que contenga dextrosa al 5% inyectable (600 mg/10 ml en 100 ml o 250 ml o 500 ml) para obtener una concentración final aproximada de entre 1.2 y 6 mg/ml. Deseche cualquier resto de solución que quede en el vial.
3. No agite el vial ni la solución diluida en la bolsa de infusión o frasco de vidrio.
4. Antes de iniciar la infusión intravenosa, deje que la solución de SKYRIZI diluida en la bolsa de infusión o frasco de vidrio se entibie a temperatura ambiente (si estaba refrigerada).
5. Administre la solución diluida por vía intravenosa durante un mínimo de 1 hora. Realice la infusión dentro de las 8 horas siguientes a la dilución.
6. No administre la solución diluida de SKYRIZI simultáneamente con otros medicamentos en la misma vía intravenosa.

Conservación de la solución diluida:

Si no va a usar la solución diluida de SKYRIZI inmediatamente, consérvela refrigerada entre 36 y 46 °F (2 y 8 °C) y al resguardo de la luz por hasta 20 horas. Posteriormente, la solución diluida de SKYRIZI puede conservarse —fuera de la luz solar directa e indirecta— a temperaturas ambiente de hasta 77 °F (25 °C) durante 8 horas después de la dilución (tiempo acumulativo que abarca los períodos de conservación e infusión). No la congele.

Esquema posológico para mantenimiento por vía subcutánea:

- SKYRIZI debe usarse bajo la orientación y supervisión de un profesional de la salud.
- Los pacientes pueden autoinyectarse SKYRIZI por medio del inyector corporal con cartucho precargado, después de recibir capacitación en la técnica de inyección subcutánea. Capacite adecuadamente a los pacientes y/o cuidadores en la técnica de inyección subcutánea de SKYRIZI.
- Antes de usar el inyector corporal con cartucho precargado, saque el envase del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente (45 a 90 minutos) fuera de la luz solar directa, sin sacar del envase el cartucho precargado ni el inyector corporal.
- Administre SKYRIZI 180 mg/1.2 ml o 360 mg/2.4 ml en cartucho precargado con el inyector corporal por vía subcutánea en el muslo o el abdomen.
- Deben evitarse las zonas de piel sensible, amoratada, enrojecida, indurada o afectada por cualquier tipo de lesiones.
- Si se omite una dosis, adminístrela lo antes posible. Posteriormente puede reanudarse la administración a la hora programada regularmente.

En las "Instrucciones de uso" de SKYRIZI encontrará más detalles sobre la preparación y administración de SKYRIZI [*consulte Instrucciones de uso*]. Indique al paciente que lea las Instrucciones de uso antes de la administración.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección subcutánea

Pluma de SKYRIZI

- Inyección: 150 mg/ml de solución de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada pluma monodosis precargada.

Jeringa precargada de SKYRIZI

- Inyección: 75 mg/0.83 ml de solución de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada jeringa monodosis precargada.
- Inyección: 150 mg/ml de solución de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada jeringa monodosis precargada.

Cartucho precargado de SKYRIZI con inyector corporal suministrado

- Inyección: 180 mg/1.2 ml (150 mg/ml) de solución de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada cartucho monodosis precargado para usarse con el inyector corporal.
- Inyección: 360 mg/2.4 ml (150 mg/ml) de solución de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada cartucho monodosis precargado para usarse con el inyector corporal.

Infusión intravenosa

Vial de SKYRIZI

- Inyección: 600 mg/10 ml (60 mg/ml) de solución de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en cada vial monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

SKYRIZI está contraindicado en pacientes que tengan antecedentes de reacciones alérgicas graves al risankizumab-rzaa o a cualquiera de los excipientes [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones alérgicas

Se ha informado de reacciones alérgicas graves, incluso anafilaxia, con el uso de SKYRIZI. Si se produce una reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato el uso de SKYRIZI e iniciarse un tratamiento adecuado [consulte Reacciones adversas (6.1)].

5.2 Infecciones

SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) podría aumentar el riesgo de infecciones [consulte Reacciones adversas (6.1)].

No debe iniciarse el tratamiento con SKYRIZI en pacientes que tengan alguna infección activa de importancia clínica sino hasta que esta se resuelva o sea tratada eficazmente.

En pacientes que tengan una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, sopesen los riesgos y beneficios de SKYRIZI antes de recetarlos. Indique a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si un paciente presenta tal infección o no responde al tratamiento estándar, vigílelo estrechamente y no le administre SKYRIZI sino hasta que se resuelva la infección.

5.3 Tuberculosis

Antes de iniciar un tratamiento con SKYRIZI, evalúe a los pacientes en busca de infección por tuberculosis (TB). En los estudios clínicos de fase 3 sobre psoriasis, ninguno de los 72 sujetos con TB latente que recibieron tratamiento simultáneo con SKYRIZI y profilaxis adecuada de la TB durante los estudios presentó activación de la TB durante la media de seguimiento de 61 semanas de tratamiento con SKYRIZI. Dos sujetos que tomaban isoniazida para tratar TB latente suspendieron el tratamiento por lesión hepática. De los 31 sujetos del estudio PsO-3 con TB latente que no recibieron tratamiento profiláctico durante el estudio, ninguno presentó activación de la TB durante la media de seguimiento de 55 semanas de tratamiento con SKYRIZI. Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI en pacientes con antecedentes de TB latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento con SKYRIZI. No administre SKYRIZI a pacientes que tengan TB activa.

5.4 Hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Tras recibir dos dosis intravenosas de SKYRIZI 600 mg, un paciente con enfermedad de Crohn tuvo que ser hospitalizado por presentar una reacción adversa grave de lesión hepática medicamentosa con sarpullido (ALT, AST y bilirrubina total 54, 30 y 2.2 veces el LSN, respectivamente). Las anomalías de las pruebas hepáticas se resolvieron tras la administración de esteroides. Posteriormente se suspendió el tratamiento con SKYRIZI.

Para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, evalúe los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y durante el período de inducción, al menos hasta 12 semanas de tratamiento. De allí en adelante, haga evaluaciones en conformidad con la atención médica habitual del paciente.

En pacientes con indicios de cirrosis hepática deberán considerarse otras opciones de tratamiento. Se recomienda determinar sin demora la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática medicamentosa. Si hay sospecha de lesión hepática medicamentosa, interrumpa el tratamiento hasta que se descarte este diagnóstico. Advierta a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas indicativos de disfunción hepática.

5.5 Administración de vacunas

Los pacientes tratados con SKYRIZI no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos. Los medicamentos que interactúan con el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infección después de la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos. Antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI, deben completarse todas las inmunizaciones adecuadas a la edad según las pautas actuales de vacunación. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microbios vivos o inactivos.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del prospecto:

- Reacciones alérgicas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Infecciones [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Tuberculosis [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en muy diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas que se observen en la práctica.

Psoriasis en placas

Durante los ensayos de desarrollo clínico en la psoriasis en placas se trató a un total de 2234 sujetos con SKYRIZI. De estos, 1208 sujetos con psoriasis estuvieron expuestos a SKYRIZI al menos durante un año.

Se combinaron datos procedentes de ensayos controlados con placebo y con compuesto activo para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total se evaluó a 1306 sujetos en el grupo de SKYRIZI 150 mg.

En la tabla 1 se resumen las reacciones farmacológicas adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% y una tasa más elevada en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el período controlado de 16 semanas de los estudios clínicos combinados.

Tabla 1. Reacciones farmacológicas adversas que afectaron a $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con SKYRIZI hasta la semana 16 inclusive

Reacciones farmacológicas adversas	SKYRIZI N = 1306 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	170 (13.0)	29 (9.7)
Cefalea ^b	46 (3.5)	6 (2.0)
Fatiga ^c	33 (2.5)	3 (1.0)
Reacciones en el lugar de inyección ^d	19 (1.5)	3 (1.0)
Infecciones por tiña ^e	15 (1.1)	1 (0.3)

^a Incluye: infección (viral, bacteriana o sin especificar) de las vías respiratorias, sinusitis (incluida sinusitis aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida faringitis viral), amigdalitis

^b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea de origen cervical

^c Incluye: fatiga, astenia

^d Incluye: contusión, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el lugar de inyección

^e Incluye: pie de atleta, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, infección por tiña, onicomicosis

Las reacciones farmacológicas adversas que se produjeron en $<1\%$ pero $>0.1\%$ de los sujetos del grupo de SKYRIZI y con una tasa más elevada que en el grupo de placebo hasta la semana 16 inclusive fueron foliculitis y urticaria.

Reacciones farmacológicas adversas específicas

Infecciones

Durante las primeras 16 semanas, se produjeron infecciones en el 22.1% del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por 100 años-sujeto) frente al 14.7% del grupo de placebo (56.5 eventos por 100 años-sujeto); estas infecciones no motivaron la suspensión del tratamiento con SKYRIZI. Las tasas de infecciones graves observadas en el grupo de SKYRIZI y el grupo de placebo fueron $\leq 0.4\%$. Las infecciones graves en el grupo de SKYRIZI comprendieron celulitis, osteomielitis, septicemia y herpes zóster. En los estudios PsO-1 y PsO-2, la tasa de infecciones (73.9 eventos por 100 años-sujeto) hasta la semana 52 inclusive fue similar a la tasa observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad hasta la semana 52 inclusive

Hasta la semana 52 inclusive no se identificó ninguna reacción adversa nueva; las tasas de las reacciones adversas fueron similares a las observadas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Durante este período, una de las infecciones graves que dio lugar al retiro del estudio fue la neumonía.

Artritis psoriásica

El perfil de seguridad general observado en sujetos con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) suele ser congruente con el perfil de seguridad observado en sujetos con psoriasis en placas. Además, en los ensayos de fase 3 controlados con placebo, la incidencia de eventos hepáticos fue más elevada en el grupo de SKYRIZI (5.4%, 16.7 eventos por 100 años-paciente) en comparación con el grupo de placebo (3.9%, 12.6 eventos por 100 años-paciente). De estos, los eventos que se informaron con mayor frecuencia tanto en el grupo de placebo como en el grupo de SKYRIZI fueron aumentos de la ALT (placebo: n = 12 [1.7%]; SKYRIZI: n = 16 [2.3%]), aumentos de la AST (placebo: n = 9 [1.3%]; SKYRIZI: n = 13 [1.8%]) y aumentos de la GGT (placebo: n = 5 [0.7%]; SKYRIZI: n = 8 [1.1%]). No se informaron eventos hepáticos graves. La incidencia de reacciones alérgicas fue mayor en el grupo de SKYRIZI (n = 16, 2.3%) en comparación con el grupo de placebo (n = 9, 1.3%). En los ensayos de fase 3 controlados con placebo, entre las reacciones alérgicas que se informaron con mayor frecuencia en el grupo de SKYRIZI se incluían sarpullido (placebo: n = 4 [0.6%]; SKYRIZI: n = 5 [0.7%]), rinitis alérgica (placebo: n = 1 [0.1%]; SKYRIZI: n = 2 [0.3%]) e hinchazón del rostro (placebo: n = 0 [0.0%]; SKYRIZI: n = 1 [0.1%]). Se informó de un caso de anafilaxia en un sujeto que recibió SKYRIZI en el ensayo clínico de fase 2.

Enfermedad de Crohn

SKYRIZI fue evaluado por hasta 12 semanas en sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa en dos estudios de inducción aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados con placebo (CD-1, CD-2) y un estudio aleatorizado, doblemente enmascarado de determinación de la dosis (CD-4; NCT02031276). Se evaluó la seguridad a largo plazo hasta 52 semanas en sujetos que respondieron al

tratamiento de inducción en un estudio de mantenimiento aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo (CD-3) [consulte Estudios clínicos (14.3)].

En los dos estudios de inducción (CD-1, CD-2) y el estudio de determinación de la dosis (CD-4), 620 sujetos recibieron el esquema de inducción de SKYRIZI por vía intravenosa en las semanas 0, 4 y 8. En el estudio de mantenimiento (CD-3), 297 sujetos que habían logrado respuesta clínica, definida como una reducción en el CDAI de al menos 100 puntos respecto del valor inicial tras 12 semanas de tratamiento de inducción con SKYRIZI por vía intravenosa en los estudios CD-1 y CD-2, recibieron un esquema de mantenimiento de SKYRIZI de 180 mg o 360 mg por vía subcutánea en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas por hasta 52 semanas más.

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas notificadas en >3% de los sujetos de los estudios de inducción y con una tasa más elevada que con el placebo.

Tabla 2. Reacciones farmacológicas adversas notificadas en >3% de los sujetos con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI en los estudios de inducción controlados con placebo de 12 semanas

Reacciones farmacológicas adversas	SKYRIZI 600 mg por infusión intravenosa ^a N = 620 n (%)	Placebo N = 432 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^b	66 (10.6)	40 (9.3)
Cefalea ^c	41 (6.6)	24 (5.6)
Artralgia	31 (5.0)	19 (4.4)

^a SKYRIZI 600 mg administrado por infusión intravenosa en las semanas 0, 4 y 8.

^b Incluye: síndrome pseudogripal, rinoфарингитис, gripe, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, COVID-19, congestión nasal, infección viral de las vías respiratorias, faringitis viral, amigdalitis, inflamación de las vías respiratorias superiores

^c Incluye: cefalea, cefalea tensional

En la tabla 3 se muestran las reacciones adversas notificadas en >3% de los sujetos del estudio de mantenimiento y con una tasa más elevada que con el placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en >3% de los sujetos con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI^a en el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas (CD-3)

Reacciones farmacológicas adversas	SKYRIZI 180 mg por inyección subcutánea N = 155 n (%)	SKYRIZI 360 mg por inyección subcutánea N = 142 n (%)	Placebo N = 143 n (%)
Artralgia	13 (8.4)	13 (9.2)	12 (8.4)
Dolor abdominal ^b	9 (5.8)	12 (8.5)	6 (4.2)
Reacciones en el lugar de inyección ^{c,d}	7 (4.5)	8 (5.6)	4 (2.8)
Anemia	7 (4.5)	7 (4.9)	6 (4.2)
Fiebre	4 (2.6)	7 (4.9)	4 (2.8)
Dolor de espalda	3 (1.9)	6 (4.2)	3 (2.1)
Artropatía	1 (0.6)	5 (3.5)	2 (1.4)
Infección de las vías urinarias	1 (0.6)	5 (3.5)	4 (2.8)

^a SKYRIZI 180 mg o 360 mg en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas por hasta 52 semanas más

^b Incluye: dolor abdominal, dolor en la zona abdominal superior, dolor en la zona abdominal inferior

^c Incluye: sarpullido en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección, urticaria en el lugar de inyección, sensación de calor en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección

^d Algunos sujetos presentaron múltiples episodios de reacciones en el lugar de inyección. En esta tabla, las reacciones en el lugar de inyección se cuentan solamente una vez por sujeto para los cálculos de las tasas.

Reacciones farmacológicas adversas específicas

Infecciones

En el estudio de mantenimiento (CD-3) hasta la semana 52 inclusive, la tasa de infecciones fue del 32.3% (50.2 eventos por 100 años-sujeto) en sujetos que recibieron SKYRIZI 180 mg y del 36.6% (60.8 eventos por 100 años-sujeto) en los que recibieron SKYRIZI 360 mg, frente al 36.4% (60.3 eventos por 100 años-sujeto) en los que recibieron un placebo después de la inducción con SKYRIZI. La tasa de infecciones graves fue del 2.6% (2.7 eventos por 100 años-sujeto) en sujetos que recibieron SKYRIZI 180 mg y del 5.6% (7.4 eventos por 100 años-sujeto) en

los que recibieron SKYRIZI 360 mg, frente al 2.1% (2.4 eventos por 100 años-sujeto) en los que recibieron un placebo después de la inducción con SKYRIZI.

Elevaciones de lípidos

Se realizó la primera evaluación de elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad [C-LDL]) a las 4 semanas del inicio del tratamiento con SKYRIZI en los ensayos de inducción (CD-1, CD-2). En la semana 4 se observaron aumentos (respecto del valor inicial y del placebo) que se mantuvieron estables hasta la semana 12. Tras la inducción con SKYRIZI, la media del colesterol total aumentó en 9.4 mg/dl respecto del valor inicial, hasta un valor absoluto medio de 175.1 mg/dl en la semana 12. Análogamente, la media del C-LDL aumentó en 6.6 mg/dl respecto del valor inicial, hasta un valor absoluto medio de 92.6 mg/dl en la semana 12. La media del C-LDL aumentó en 3.1 mg/dl respecto del valor inicial hasta un valor absoluto medio de 99.0 mg/dl en la semana 52 con el tratamiento de mantenimiento con SKYRIZI 180 mg, y aumentó en 2.3 mg/dl respecto del valor inicial hasta un valor absoluto medio de 102.2 mg/dl en la semana 52 con el tratamiento de mantenimiento con SKYRIZI 360 mg.

6.2 Inmunogenicidad

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo podría depender de varios factores, entre ellos, la metodología de los ensayos, la manipulación de las muestras y el momento de su recolección, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos (incluidos otros productos de risankizumab) podría llevar a conclusiones erróneas.

Psoriasis en placas

A la semana 52, aproximadamente el 24% (263/1079) de los sujetos tratados con SKYRIZI en la dosis recomendada presentaban anticuerpos contra el risankizumab-rzaa. De los sujetos que habían desarrollado anticuerpos contra el risankizumab-rzaa, aproximadamente el 57% (14% de todos los sujetos tratados con SKYRIZI) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes. La presencia de concentraciones de anticuerpos más elevadas en aproximadamente el 1% de los sujetos tratados con SKYRIZI se asoció a menores concentraciones de risankizumab-rzaa y a una reducción de la respuesta clínica.

Artritis psoriásica

A la semana 28, aproximadamente el 12.1% (79/652) de los sujetos tratados con SKYRIZI en la dosis recomendada presentaban anticuerpos contra el risankizumab-rzaa. Ninguno de los sujetos que presentaron anticuerpos contra el risankizumab-rzaa tuvieron anticuerpos que se hayan clasificado como neutralizantes. Los anticuerpos contra el risankizumab-rzaa no se asociaron a ningún cambio en la respuesta clínica para la artritis psoriásica. Una mayor proporción de sujetos con anticuerpos contra el fármaco presentaron reacciones alérgicas (6.3% [5/79]) y reacciones en el lugar de inyección (2.5% [2/79]) en comparación con los sujetos que no tenían anticuerpos contra el fármaco (3.8% [22/574] con reacciones alérgicas y 0.7% [4/574] con reacciones en el lugar de inyección). Ninguna de estas reacciones alérgicas o reacciones en el lugar de inyección causó la suspensión del tratamiento con risankizumab-rzaa.

Enfermedad de Crohn

A la semana 64, se habían desarrollado anticuerpos contra el risankizumab-rzaa en aproximadamente el 3.4% (2/58) de los sujetos que recibieron el tratamiento de inducción con SKYRIZI seguido por un esquema de mantenimiento con 360 mg. Ninguno de los sujetos (0/57) que recibieron el tratamiento de inducción con SKYRIZI seguido por el esquema de mantenimiento con 180 mg presentó anticuerpos contra el risankizumab-rzaa. Ninguno de los sujetos que presentaron anticuerpos contra el risankizumab-rzaa tuvieron anticuerpos que se hayan clasificado como neutralizantes.

6.3 Experiencia luego de la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante el período posterior a la autorización de SKYRIZI. Debido a que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente por una población de un tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a SKYRIZI:

- *Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos:* eczema y sarpullido

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo, mediante el que se hace un seguimiento de los desenlaces en mujeres que quedan embarazadas mientras reciben tratamiento con SKYRIZI. Se debe alentar a las pacientes a que se inscriban en este llamando al 1-877-302-2161 o visitando <http://glowpregnancyregistry.com>.

Resumen de riesgos

Los datos de ensayos clínicos y farmacovigilancia disponibles sobre el uso de risankizumab en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros desenlaces maternos o fetales adversos relacionados con el fármaco. Si bien no hay datos sobre el risankizumab-rzaa, los anticuerpos monoclonales pueden ser transportados activamente a través de la placenta; por lo tanto, SKYRIZI podría provocar inmunodepresión en el bebé expuesto por vía intrauterina. Hay desenlaces adversos en el embarazo de mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria (*consulte Consideraciones clínicas*).

En un estudio reforzado de toxicidad del desarrollo pre y posnatal, se administraron a macacos hembra dosis de 5 o 50 mg/kg de risankizumab-rzaa por vía subcutánea una vez por semana durante el período de la organogénesis hasta el parto. Con la dosis de 50 mg/kg, se observaron mayores pérdidas de fetos/crías en monas preñadas (*consulte Datos*). En monas preñadas, la dosis de 50 mg/kg ocasionó una exposición (ABC) de aproximadamente 10 veces la de seres humanos tratados con dosis de inducción de 600 mg y 39 veces la exposición de seres humanos tratados con dosis de mantenimiento de 360 mg, respectivamente. No se observó ningún efecto relacionado con el risankizumab-rzaa en el desarrollo funcional o inmunológico de monas lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad inclusive. Se desconoce la importancia clínica que estos resultados podrían tener para los seres humanos.

Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, abortos espontáneos u otros desenlaces adversos. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada. En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el riesgo de desenlaces adversos en los embarazos de mujeres afectadas de enfermedad inflamatoria intestinal está asociado al aumento de la actividad de la enfermedad. Entre los desenlaces adversos de los embarazos figuran: parto prematuro (antes de la semana 37 de gestación), bebés de bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y bebés pequeños para la edad gestacional al nacer.

Reacciones adversas fetales/neonatales

El transporte de anticuerpos IgG endógenos a través de la placenta aumenta conforme avanza el embarazo, hasta llegar a un máximo durante el tercer trimestre. Dado que el risankizumab podría interferir en la respuesta inmunitaria a las infecciones, deberán considerarse los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con microbios vivos a bebés que hayan estado expuestos a SKYRIZI por vía intrauterina. No hay suficientes datos sobre los niveles séricos del risankizumab en el bebé al momento de su nacimiento, ni sobre la duración de la persistencia del risankizumab en el suero del bebé después del nacimiento. La cantidad específica de tiempo en que habría que posponer las inmunizaciones con virus vivos en los bebés expuestos por vía intrauterina se desconoce; sin embargo, dada la semivida del producto, debería considerarse una espera mínima de 5 meses después del nacimiento.

Datos

Datos en animales

Se realizó un estudio reforzado de toxicidad del desarrollo pre y posnatal en macacos. Se administraron a macacos hembra dosis subcutáneas semanales de risankizumab-rzaa (5 o 50 mg/kg) desde el día 20 de la gestación hasta el parto; posteriormente se realizó un seguimiento de los macacos (madres y lactantes) durante los 6 meses posteriores al alumbramiento. En este estudio no se observó toxicidad materna. No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento en el crecimiento y el desarrollo, malformaciones, inmunotoxicología del desarrollo o desarrollo neuroconductual. Sin embargo, se observó un aumento de las pérdidas de fetos/lactantes dependiente de la dosis en los grupos tratados con risankizumab-rzaa (32% y 43% en los grupos tratados con 5 mg/kg y 50 mg/kg, respectivamente) frente a lo observado en el grupo de control con vehículo (19%). Se consideró que el aumento de las pérdidas de fetos/lactantes observado en el grupo de 50 mg/kg guardó relación con el tratamiento con risankizumab-rzaa. Se determinó que la concentración sin efectos adversos observados (CSEAO) para la toxicidad materna fue de 50 mg/kg; la CSEAO para la toxicidad del desarrollo fue de 5 mg/kg. Sobre la base de la exposición (ABC), la dosis de 5 mg/kg administrada a monas preñadas ocasionó una exposición de aproximadamente 1.24 veces la de seres humanos tratados con dosis de inducción de 600 mg y 5 veces la exposición de seres humanos tratados con dosis de mantenimiento de 360 mg, respectivamente. En las crías, las medias de las concentraciones séricas aumentaron de forma dependiente de la dosis y fueron aproximadamente el 17%-86% de las respectivas concentraciones en las madres. Tras el alumbramiento, la mayoría de los macacos hembra adultos y todos los lactantes de los grupos tratados con risankizumab-rzaa presentaron concentraciones séricas mensurables de risankizumab-rzaa hasta 91 días después del parto. Las concentraciones séricas fueron inferiores a los niveles detectables a los 180 días después del parto.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia del risankizumab-rzaa en la leche humana, ni sobre sus efectos en los bebés alimentados con leche materna o en la producción de leche. Los anticuerpos IgG maternos endógenos y monoclonales se transfieren a la leche humana. Se desconocen los efectos que la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada al risankizumab-rzaa podrían ejercer sobre el bebé alimentado con leche materna. Se deben sopesar los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de SKYRIZI en la madre frente a cualquier posible efecto adverso que el lactante amamantado pudiera sufrir a causa de SKYRIZI o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de SKYRIZI en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 2234 sujetos con psoriasis en placas que estuvieron expuestos a SKYRIZI, 243 tenían 65 años o más y 24 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la exposición, la seguridad o la eficacia de SKYRIZI entre los sujetos de mayor edad y los sujetos más jóvenes que lo recibieron. Sin embargo, la cantidad de sujetos de 65 años o más no fue suficiente como para poder determinar si su respuesta es diferente de la de sujetos más jóvenes.

En los estudios clínicos de SKYRIZI para el tratamiento de la enfermedad de Crohn no se incluyeron cantidades suficientes de sujetos mayores de 65 años como para determinar si su respuesta es distinta de la de sujetos adultos más jóvenes.

No se observó ninguna diferencia de trascendencia clínica en la farmacocinética del risankizumab-rzaa en sujetos geriátricos frente a los sujetos adultos más jóvenes con enfermedad de Crohn [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

El antagonista de la interleucina-23 (IL-23) risankizumab-rzaa es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1). El risankizumab-rzaa se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kDa.

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable 75 mg/0.83 ml en jeringa precargada, para administración subcutánea

Cada jeringa precargada de SKYRIZI contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada jeringa administra 75 mg de risankizumab-rzaa y los siguientes excipientes: succinato de sodio (0.53 mg), polisorbato 20 (0.17 mg), sorbitol (34 mg), ácido succínico (0.049 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.2.

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable 150 mg/ml en jeringa precargada o pluma precargada, para administración subcutánea

Cada pluma precargada o jeringa precargada de SKYRIZI contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada jeringa y cada pluma administra 150 mg de risankizumab-rzaa junto con los siguientes excipientes: ácido acético glacial (0.054 mg), polisorbato 20 (0.2 mg), acetato de sodio (0.75 mg), trehalosa (63.33 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 5.7.

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable 180 mg/1.2 ml (150 mg/ml) en cartucho precargado para usarse con el inyector corporal suministrado, para administración subcutánea

Cada cartucho precargado de SKYRIZI contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada cartucho administra 180 mg de risankizumab-rzaa y los siguientes excipientes: ácido acético glacial (0.065 mg), polisorbato 20 (0.24 mg), acetato de sodio (0.9 mg), trehalosa (76 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 5.7.

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable 360 mg/2.4 ml (150 mg/ml) en cartucho precargado para usarse con el inyector corporal suministrado, para administración subcutánea

Cada cartucho precargado de SKYRIZI contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada cartucho administra 360 mg de risankizumab-rzaa y los siguientes excipientes: ácido acético glacial (0.13 mg), polisorbato 20 (0.48 mg), acetato de sodio (1.8 mg), trehalosa (152 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 5.7.

SKYRIZI 600 mg/10 ml (60 mg/ml) en vial para infusión intravenosa

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable 600 mg/10 ml (60 mg/ml) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente en un vial monodosis de 10 ml.

Cada vial monodosis de 10 ml contiene 600 mg de risankizumab-rzaa y los siguientes excipientes: ácido acético glacial (0.54 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato de sodio (7.5 mg), trehalosa (633.3 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 5.7.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El risankizumab-rzaa es un anticuerpo monoclonal humanizado de la IgG1 que se une selectivamente a la subunidad p19 de la citocina humana IL-23 e inhibe su interacción con el receptor de IL-23. La IL-23 es una citocina natural que interviene en las respuestas inflamatorias e inmunitarias.

El risankizumab-rzaa inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

12.2 Farmacodinámica

No se han llevado a cabo estudios farmacodinámicos formales con el risankizumab-rzaa.

12.3 Farmacocinética

En sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas del risankizumab-rzaa aumentaron —de forma proporcional a la dosis— de 18 mg a 360 mg (0.05-2.4 veces las dosis recomendadas mínima y máxima) tras la administración subcutánea, y de 200 mg a 1800 mg (0.3-3 veces la dosis recomendada) tras la administración en una infusión intravenosa de hasta 3 horas.

En sujetos con psoriasis en placas tratados con 150 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas, se calcula que las concentraciones máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y mínima ($C_{m\acute{i}n}$) en equilibrio son de 12 mcg/ml y 2 mcg/ml, respectivamente.

Con el mismo esquema posológico, la farmacocinética del risankizumab-rzaa en sujetos con artritis psoriásica fue similar a la de los sujetos con psoriasis en placas.

En sujetos con enfermedad de Crohn tratados con la dosis de inducción de 600 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 4 y 8, y posteriormente con la dosis de mantenimiento de 180 mg o 360 mg por vía subcutánea en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas, las medianas estimadas de la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ son de 156 mcg/ml y 38.8 mcg/ml, respectivamente, durante las semanas 8-12; las medianas estimadas de la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ en equilibrio son de 14.0 mcg/ml y 4.1 mcg/ml (respectivamente) para 180 mg, o 28.0 mcg/ml y 8.1 mcg/ml (respectivamente) para 360 mg, durante las semanas 40-48.

Absorción

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta del risankizumab-rzaa es de entre el 74 y el 89% tras la inyección por vía subcutánea. Tras la administración de dosis subcutáneas únicas a sujetos sanos se alcanzó la $C_{m\acute{a}x}$ entre 3 y 14 días.

Distribución

El volumen de distribución (CV% interindividual) en equilibrio calculado fue de 11.2 l (34%) en sujetos con psoriasis en placas y 7.68 l (64%) en sujetos con enfermedad de Crohn.

Eliminación

En sujetos con psoriasis en placas y con enfermedad de Crohn, la depuración sistémica calculada (CV% interindividual) fue de 0.31 l/día (24%) y 0.30 l/día (34%) y la semivida de eliminación terminal fue de alrededor 28 días y 21 días, respectivamente.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica del risankizumab-rzaa. Al igual que todos los anticuerpos monoclonales IgG1 humanizados, se prevé que el risankizumab-rzaa sea degradado para formar péptidos y aminoácidos pequeños mediante vías catabólicas de manera similar a la IgG endógena.

Poblaciones específicas

No se observó ninguna diferencia de importancia clínica en la farmacocinética del risankizumab-rzaa en función de la edad (≥ 18 años). Las exposiciones al risankizumab-rzaa ($C_{m\acute{i}n}$) en pacientes geriátricos (≥ 65 años) son similares a las observadas en pacientes adultos más jóvenes con enfermedad de Crohn. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del risankizumab-rzaa.

Peso corporal

Conforme aumenta el peso corporal, la depuración y el volumen de distribución del risankizumab-rzaa aumentan y sus concentraciones plasmáticas disminuyen; sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal.

Estudios de interacciones farmacológicas

Sustratos del citocromo P450

En sujetos con psoriasis en placas, no se observó ninguna variación clínicamente significativa en la exposición de la cafeína (sustrato del CYP1A2), la warfarina (sustrato del CYP2C9), el omeprazol (sustrato del CYP2C19), el metoprolol (sustrato del CYP2D6) o el midazolam (sustrato del CYP3A) usados de forma concomitante con el risankizumab-rzaa 150 mg administrado por vía subcutánea en las semanas 0, 4, 8 y 12 (más a menudo que con la frecuencia recomendada aprobada).

No se han evaluado las interacciones farmacológicas clínicas en sujetos con enfermedad de Crohn tratados con la dosis recomendada.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad con SKYRIZI® (risankizumab-rzaa).

No se observó ningún efecto en los parámetros de fertilidad masculina en macacos macho que habían alcanzado la madurez sexual y fueron tratados semanalmente durante 26 semanas con 50 mg/kg risankizumab-rzaa: 10 veces la exposición (ABC) de seres humanos que reciben el esquema de inducción con 600 mg para la enfermedad de Crohn, y 3.9 veces la exposición de seres humanos que reciben el esquema de mantenimiento con 360 mg para la enfermedad de Crohn, respectivamente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Psoriasis en placas

En cuatro estudios multicéntricos, aleatorizados y doblemente enmascarados (PsO-1 [NCT02684370], PsO-2 [NCT02684357], PsO-3 [NCT02672852] y PsO-4 [NCT02694523]) se inscribió a 2109 sujetos de 18 años de edad y mayores con psoriasis en placas de moderada a intensa, que tenían una afectación $\geq 10\%$ del área de superficie corporal (ASC), una puntuación ≥ 3 (“moderada”) en la Evaluación Global Estática realizada por el Médico (*static Physician Global Assessment*, sPGA) en la evaluación general (induración/espesor, eritema y descamación de las placas) de la psoriasis en una escala de intensidad del 0 al 4, y una puntuación del Índice de Intensidad y Extensión de la Psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 .

En general, los sujetos tenían una mediana de la puntuación PASI al inicio de 17.8 y una mediana del ASC del 20%. La puntuación sPGA inicial fue 4 (“intensa”) en el 19% de los sujetos. En total, el 10% de los sujetos de los estudios tenían antecedentes de artritis psoriásica diagnosticada.

En todos los estudios, los sujetos habían recibido anteriormente fototerapia (38%), terapias sistémicas no biológicas (48%) y terapias biológicas (42%) como tratamiento de la psoriasis.

Estudios PsO-1 y PsO-2

En los estudios PsO-1 y PsO-2, se inscribió a 997 sujetos (598 asignados aleatoriamente al grupo de SKYRIZI 150 mg; 200, al grupo de placebo y 199, al grupo de control activo biológico). Los sujetos recibieron tratamiento en las semanas 0, 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas.

En ambos estudios se evaluaron las respuestas en la semana 16 en comparación con el placebo en términos de los dos criterios conjuntos principales de evaluación:

- proporción de sujetos que lograron una puntuación sPGA 0 (“remisión total”) o 1 (“remisión casi total”);
- proporción de sujetos que lograron una reducción mínima del 90% respecto a la puntuación PASI inicial (PASI 90).

Los criterios secundarios de valoración fueron la proporción de sujetos que lograron puntuaciones PASI 100, sPGA 0 y PSS (Escala de Síntomas de la Psoriasis [*Psoriasis Symptom Scale*]) 0, en la semana 16.

En la tabla 4 se presentan los resultados.

Tabla 4. Resultados de eficacia a la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en los estudios PsO-1 y PsO-2

	PsO-1		PsO-2	
	SKYRIZI (N = 304) n (%)	Placebo (N = 102) n (%)	SKYRIZI (N = 294) n (%)	Placebo (N = 98) n (%)
Puntuación sPGA 0 o 1 (“remisión total” o “casi total”) ^a	267 (88)	8 (8)	246 (84)	5 (5)
PASI 90 ^a	229 (75)	5 (5)	220 (75)	2 (2)
Puntuación sPGA 0 (“remisión total”)	112 (37)	2 (2)	150 (51)	3 (3)
PASI 100	109 (36)	0 (0)	149 (51)	2 (2)

^a Criterios conjuntos principales de evaluación

El examen de la edad, sexo, raza, peso corporal, puntuación PASI inicial y tratamiento previo con fármacos sistémicos o biológicos no identificó ninguna diferencia en la respuesta a SKYRIZI entre estos subgrupos a la semana 16.

En los estudios PsO-1 y PsO-2, a la semana 52 los sujetos tratados con SKYRIZI habían logrado puntuaciones sPGA 0 (58% y 60%, respectivamente), PASI 90 (82% y 81%, respectivamente) y PASI 100 (56% y 60%, respectivamente).

Resultados notificados por el paciente

En ambos estudios se observaron mejorías de los signos y síntomas relacionados con dolor, enrojecimiento, picazón y ardor a la semana 16 frente al placebo, según las evaluaciones realizadas con la PSS. En los estudios PsO-1 y PsO-2, alrededor del 30% de los sujetos tratados con SKYRIZI lograron una puntuación PSS 0 (“ninguno”) a la semana 16 frente al 1% de los sujetos que recibieron el placebo.

Estudio PsO-3

En el estudio PsO-3 se inscribió a 507 sujetos (407 sujetos asignados aleatoriamente para recibir SKYRIZI 150 mg y 100 para recibir el placebo). Los sujetos recibieron tratamiento en las semanas 0, 4 y, de allí en adelante, cada 12 semanas.

En la semana 16, SKYRIZI fue superior al placebo en los criterios conjuntos principales de evaluación: sPGA 0 o 1 (84% con SKYRIZI y 7% con el placebo) y PASI 90 (73% con SKYRIZI y 2% con el placebo). Las respectivas tasas de respuesta para SKYRIZI y el placebo a la semana 16 fueron: sPGA 0 (46% con SKYRIZI y 1% con el placebo); PASI 100 (47% con SKYRIZI y 1% con el placebo); y PASI 75 (89% con SKYRIZI y 8% con el placebo).

Mantenimiento y durabilidad de la respuesta

En los estudios PsO-1 y PsO-2, entre los sujetos tratados con SKYRIZI que presentaron una puntuación PASI 100 a la semana 16, el 80% (206/258) de los que siguieron recibiendo SKYRIZI presentaron una PASI 100 a la semana 52. En aquellos con respuesta PASI 90 a la semana 16, el 88% (398/450) de los sujetos tenían una PASI 90 en la semana 52.

En el estudio PsO-3, los sujetos que originalmente recibieron SKYRIZI y presentaron una puntuación sPGA 0 o 1 en la semana 28 fueron reasignados aleatoriamente para continuar con SKYRIZI cada 12 semanas o para suspender el tratamiento. En la semana 52, el 87% (97/111) de sujetos reasignados aleatoriamente a la continuación del tratamiento con SKYRIZI presentaron una respuesta sPGA de 0 o 1, frente al 61% (138/225) de los que fueron reasignados aleatoriamente a la suspensión de SKYRIZI.

14.2 Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y eficacia de SKYRIZI en 1407 sujetos, en 2 estudios aleatorizados, doblemente enmascarados, controlados con placebo (964 en el PsA-1 [NCT03675308] y 443 en el PsA-2 [NCT03671148]) en sujetos de 18 años de edad y mayores con artritis psoriásica (APs) activa.

A los sujetos de estos estudios se les había diagnosticado APs al menos 6 meses antes, según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR); y contaban con una mediana de duración de la APs de 4.9 años al inicio, ≥ 5 articulaciones sensibles y ≥ 5 articulaciones hinchadas, así como psoriasis en placas activa o enfermedad ungueal psoriásica al inicio. En lo que respecta al cuadro clínico inicial, el 55.9% de los sujetos tenían un ASC $\geq 3\%$ con psoriasis en placas activa; el 63.4% y el 27.9% de los sujetos tenían entesitis y dactilitis, respectivamente. En el estudio PsA-1, en el que se evaluó más a fondo la enfermedad ungueal psoriásica, el 67.3% presentaban enfermedad ungueal psoriásica.

En el estudio PsA-1, todos los sujetos habían tenido anteriormente una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos con FARME no biológicos y nunca habían recibido productos biológicos. En el estudio PsA-2, el 53.5% de los sujetos habían tenido anteriormente una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos con FARME no biológicos y el 46.5% de los sujetos habían tenido anteriormente una respuesta inadecuada o intolerancia a los tratamientos biológicos.

En ambos estudios, se aleatorizó a los sujetos para recibir SKYRIZI 150 mg o placebo en las semanas 0, 4 y 16. A partir de la semana 28, todos los sujetos recibieron SKYRIZI cada 12 semanas. Ambos estudios incluyeron una ampliación a largo plazo de hasta 204 semanas adicionales. En lo que respecta a los medicamentos concomitantes, el 59.6% de los sujetos recibían metotrexato (MTX) de forma concomitante, el 11.6% recibían FARME no biológicos distintos del MTX de forma concomitante, y el 28.9% recibían SKYRIZI en monoterapia.

En ambos estudios, el criterio principal de valoración era la proporción de sujetos que habían logrado una respuesta de 20 a la semana 24, en la puntuación del Colegio Estadounidense de Reumatología (*American College of Rheumatology*, ACR).

Respuesta clínica

En ambos estudios, el tratamiento con SKYRIZI produjo una importante mejoría en los parámetros de la actividad de la enfermedad, en comparación con el placebo, a la semana 24. Consulte en las tablas 5 y 6 los resultados clave de eficacia.

Se observaron respuestas similares en ambos estudios, independientemente del uso concomitante de tratamientos con FARME no biológicos, la cantidad de tratamientos con FARME no biológicos utilizados anteriormente, la edad, el sexo, la raza y el IMC. En el estudio PsA-2, se observaron respuestas independientemente del uso anterior de tratamientos biológicos.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el estudio PsA-1

Criterio de valoración	Tasa de respuesta del placebo N = 481	Tasa de respuesta de SKYRIZI N = 483	Diferencia con respecto al placebo (IC al 95%)
Respuesta ACR20*			
Semana 16	33.4%	56.3% ^a	23.1% (16.8, 29.4)
Semana 24	33.5%	57.3% ^a	24.0% (18.0, 30.0)
Respuesta ACR50*			
Semana 16	11.1%	26.4%	15.4% (10.6, 20.2)
Semana 24	11.3%	33.4%	22.2% (17.3, 27.2)
Respuesta ACR70*			
Semana 16	2.7%	11.8%	9.2% (6.1, 12.4)
Semana 24	4.7%	15.3%	10.5% (6.9, 14.2)

a. Comparación de SKYRIZI frente al placebo controlado en función de la multiplicidad con un $p \leq 0.001$.

*Se consideró que los sujetos no respondían al tratamiento tras el inicio de la medicación de rescate o la administración de medicamentos concomitantes para la APs que pudieran repercutir considerablemente en la evaluación de la eficacia.

Tabla 6. Resultados de eficacia en el estudio PsA-2

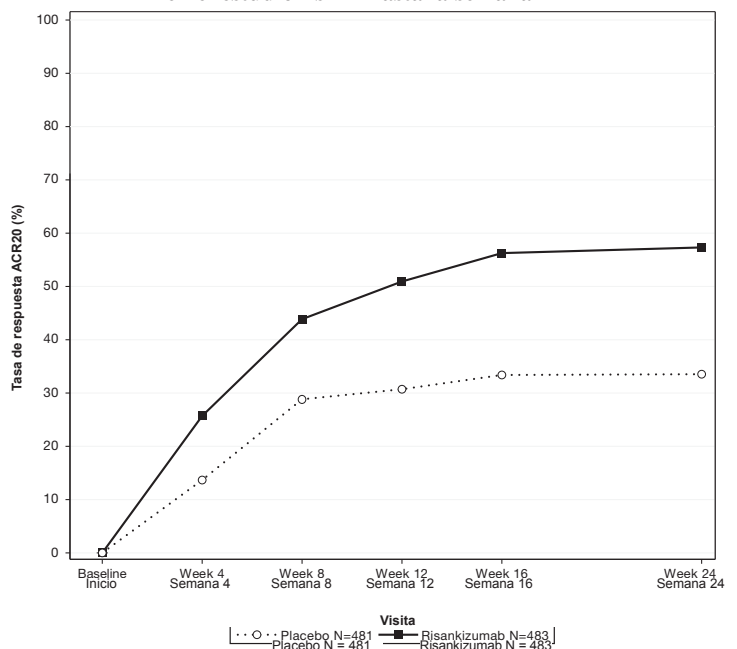
Criterio de valoración	Tasa de respuesta del placebo N = 219	Tasa de respuesta de SKYRIZI N = 224	Diferencia con respecto al placebo (IC al 95%)
Respuesta ACR20*			
Semana 16	25.3%	48.3% ^a	22.6% (13.9, 31.2)
Semana 24	26.5%	51.3% ^a	24.5% (15.9, 33.0)
Respuesta ACR50*			
Semana 16	6.8%	20.3%	13.5% (7.3, 19.7)
Semana 24	9.3%	26.3%	16.6% (9.7, 23.6)
Respuesta ACR70*			
Semana 16	3.4%	11.2%	7.8% (3.0, 12.6)
Semana 24	5.9%	12.0%	6.0% (0.8, 11.3)

a. Comparación de SKYRIZI frente al placebo controlado en función de la multiplicidad con un $p \leq 0.001$.

*Se consideró que los sujetos no respondían al tratamiento tras el inicio de la medicación de rescate o la administración de medicamentos concomitantes para la APs que pudieran repercutir considerablemente en la evaluación de la eficacia.

El porcentaje de sujetos que obtuvieron una respuesta ACR20 en el estudio PsA-1 hasta la semana 24 se muestra en la figura 1.

Figura 1. Porcentaje de sujetos que obtuvieron una respuesta ACR20 en el estudio PsA-1 hasta la semana 24



Los resultados de los componentes de los criterios de la respuesta ACR para ambos estudios se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Media de cambio desde el inicio en los componentes del ACR

	PsA-1		PsA-2	
	Media (N = 481) del placebo (DE)	Media (N = 483) de SKYRIZI (DE)	Media (N = 219) del placebo (DE)	Media (N = 224) de SKYRIZI (DE)
Cantidad de articulaciones hinchadas (0-66)				
Inicio	12.2 (8.0)	12.1 (7.8)	13.6 (9.0)	13.0 (8.7)
Media de cambio a la semana 16	-5.5 (7.0)	-7.7 (7.2)	-5.4 (8.5)	-8.0 (7.4)
Media de cambio a la semana 24	-6.7 (7.2)	-8.7 (7.2)	-6.5 (7.8)	-9.1 (7.6)
Cantidad de articulaciones sensibles (0-68)				
Inicio	20.5 (12.8)	20.8 (14.0)	22.3 (13.8)	22.8 (14.9)
Media de cambio a la semana 16	-6.3 (11.1)	-10.7 (11.4)	-6.0 (13.1)	-11.3 (13.0)
Media de cambio a la semana 24	-7.9 (10.7)	-12.0 (12.3)	-8.3 (11.3)	-13.0 (12.5)
Evaluación del dolor por parte del paciente ^a				
Inicio	57.1 (22.6)	57.1 (22.6)	57.0 (23.1)	55.0 (23.5)
Media de cambio a la semana 16	-8.6 (23.7)	-18.4 (26.3)	-5.7 (22.7)	-14.4 (26.4)
Media de cambio a la semana 24	-10.9 (25.4)	-21.4 (26.5)	-8.7 (25.3)	-15.3 (26.5)
Evaluación global del paciente ^a				
Inicio	57.4 (22.1)	57.9 (21.7)	56.2 (23.0)	56.2 (21.8)
Media de cambio a la semana 16	-10.2 (23.9)	-19.4 (25.7)	-4.9 (23.6)	-17.0 (27.1)
Media de cambio a la semana 24	-11.1 (25.1)	-22.6 (26.9)	-8.7 (25.4)	-17.7 (27.7)
Evaluación global del médico ^a				
Inicio	62.4 (17.0)	61.3 (17.6)	60.7 (16.4)	63.0 (17.0)
Media de cambio a la semana 16	-18.3 (22.5)	-31.1 (23.4)	-19.0 (23.3)	-32.7 (24.7)
Media de cambio a la semana 24	-22.2 (22.8)	-34.8 (23.2)	-21.3 (25.2)	-35.5 (25.6)
Cuestionario de Valoración de la Salud - Índice de Discapacidad (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) ^b				
Inicio	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)
Media de cambio a la semana 16	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.5)	-0.1 (0.5)	-0.2 (0.5)
Media de cambio a la semana 24	-0.1 (0.5)	-0.3 (0.5)	-0.1 (0.4)	-0.2 (0.5)
Proteína C-reactiva ultrasensible (High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) mg/l				
Inicio	11.3 (14.1)	11.9 (15.9)	8.2 (17.1)	7.4 (10.9)
Media de cambio a la semana 16	-0.3 (14.7)	-4.8 (14.2)	-0.1 (6.8)	-2.1 (7.5)
Media de cambio a la semana 24	-0.2 (11.7)	-4.3 (12.8)	-0.5 (14.5)	-1.8 (13.4)
DE: desviación estándar.				
a. Evaluación basada en la escala analógica visual (100 mm) con el extremo izquierdo indicando "ningún dolor" (para la evaluación del dolor por parte del paciente), "muy bien" (para la evaluación global del paciente) o "sin actividad de la artritis" (para la evaluación global del médico), y el extremo derecho indicando "el peor dolor posible" (para la evaluación del dolor por parte del paciente), "mal" (para la evaluación global del paciente), o "artritis sumamente activa" (para la evaluación global del médico).				
b. Índice de discapacidad del Cuestionario de valoración de la salud: 0 = ninguna dificultad a 3 = incapaz de llevar a cabo; mide la capacidad del paciente para llevar a cabo las actividades siguientes: vestirse, levantarse de la cama, comer, caminar, asearse, alcanzar y agarrar, así como las actividades cotidianas.				

El tratamiento con SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) produjo mejorías en la dactilitis y entesitis en sujetos con dactilitis o entesitis preexistentes.

En pacientes con psoriasis en placas coexistente que recibían SKYRIZI, las lesiones cutáneas de la psoriasis mejoraron con el tratamiento, con respecto al placebo, según las mediciones del Índice de Intensidad y Extensión de la Psoriasis (PASI 90) a la semana 24.

Funcionamiento físico

En ambos estudios, los pacientes tratados con SKYRIZI mostraron una mejoría de importancia estadística, con respecto al inicio, en el funcionamiento físico en comparación con el placebo, según las evaluaciones del HAQ-DI a la semana 24 (tabla 5). La media de diferencia (IC al 95%) con el placebo en el cambio del HAQ-DI con respecto al inicio a la semana 24 fue de -0.20 (-0.26, -0.14) en el estudio PsA-1 y de -0.16 (-0.26, -0.07) en el estudio PsA-2.

En ambos estudios, una mayor proporción de sujetos obtuvieron una reducción de al menos 0.35 en la puntuación HAQ-DI con respecto al inicio en el grupo de SKYRIZI en comparación con el placebo a la semana 24.

Otros resultados relacionados con la salud

En ambos estudios, se evaluó el estado general de la salud mediante el Formulario Breve de Encuesta sobre la Salud de 36 Ítems (36-Item Short Form Health Survey, SF-36 V2). La fatiga se evaluó mediante la Escala de Evaluación Funcional de Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale, FACIT-Fatigue).

En ambos estudios, a la semana 24 los sujetos tratados con SKYRIZI mostraban mejorías en las puntuaciones resumidas del componente físico del SF-36 en comparación con los sujetos que recibían placebo. A la semana 24, también había mejorías numéricas en los sujetos tratados con SKYRIZI en las puntuaciones del funcionamiento físico, el rol físico, el dolor corporal, la salud en general, la vitalidad, el funcionamiento social, la salud mental, el dominio del rol emocional, así como en las puntuaciones resumidas de los componentes mentales en ambos estudios, en comparación con el placebo. En ambos estudios, a la semana 24 los sujetos tratados con SKYRIZI mostraban mejorías en las puntuaciones de FACIT-Fatigue en comparación con los sujetos que recibían placebo.

14.3 Enfermedad de Crohn

Ensayos de inducción (estudios CD-1 y CD-2)

En los estudios de inducción de 12 semanas (CD-1; NCT03105128 y CD-2; NCT03104413), se asignó aleatoriamente a sujetos con enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a intensa para recibir SKYRIZI 600 mg, SKYRIZI 1,200 mg o un placebo por infusión intravenosa en las semanas 0, 4 y 8. La EC activa de moderada a intensa se definió como un Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) de entre 220 y 450, y una Puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) ≥ 6 (o ≥ 4 en caso de enfermedad ileal aislada). Se inscribió a sujetos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamientos biológicos, inmunosupresores, corticosteroides y/o aminosalicilatos de administración oral.

Al inicio, la mediana del CDAI fue de 307 (intervalo: 76-634) y 307 (intervalo: 72-651) y la mediana de la SES-CD fue de 12 (intervalo: 4-45) y 13 (intervalo: 4-40) en CD-1 y CD-2, respectivamente. En CD-1, el 58% (491/850) de los sujetos no habían respondido o eran intolerantes a uno o más tratamientos biológicos ("fracaso de tratamientos biológicos previos"). Todos los sujetos en CD-2 tenían fracaso de tratamientos biológicos previos. Al inicio, el 30% y el 34% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides; el 24% y el 23% de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), y el 31% y el 19% de los pacientes estaban recibiendo aminosalicilatos en CD-1 y CD-2, respectivamente. En CD-1 y CD-2 combinados, la mediana de edad era de 36 años (intervalo: de 16 a 80 años), el 81% (1145/1419) de los sujetos eran de raza blanca y el 53% (753/1419) eran varones.

En CD-1 y CD-2, los criterios conjuntos principales de valoración fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12. Los criterios secundarios de valoración fueron la respuesta clínica y la remisión endoscópica (consulte las tablas 8 y 9). La dosis de 1,200 mg de SKYRIZI no reveló ningún beneficio terapéutico adicionales frente a la de 600 mg, y no es un esquema recomendado [consulte Posología y administración (2.6)].

Tabla 8. Proporción de sujetos que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12: estudio CD-1

Criterio de valoración	Placebo	SKYRIZI 600 mg por infusión intravenosa ^a	Diferencia de tratamiento ^b (IC del 95%)
Remisión clínica^{c,d}			
Población total	N = 175 25%	N = 336 45%	21% ^e (12%, 29%)
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^f	N = 97 26%	N = 195 42%	
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 78 23%	N = 141 49%	
Respuesta endoscópica^{e,g}			
Población total	N = 175 12%	N = 336 40%	28% ^e (21%, 35%)
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^f	N = 97 11%	N = 195 33%	
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 78 13%	N = 141 50%	
Respuesta clínica^h			
Población total	N = 175 37%	N = 336 60%	23% ^e (14%, 32%)
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^f	N = 97 34%	N = 195 58%	
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 78 40%	N = 141 62%	
Remisión endoscópicaⁱ			
Población total	N = 175 9%	N = 336 24%	15% ^e (9%, 21%)
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^f	N = 97 5%	N = 195 18%	
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 78 14%	N = 141 32%	

a. SKYRIZI 600 mg administrado por infusión intravenosa en las semanas 0, 4 y 8
b. La diferencia de tratamiento ajustada (IC de 95%) está basada en el método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado en función de factores de estratificación de la aleatorización
c. Criterios conjuntos principales de valoración
d. CDAI <150
e. $p < 0.001$
f. "Fracaso de tratamientos biológicos previos" comprende respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o intolerancia a uno o más tratamientos biológicos para la EC
g. Disminución de la SES-CD >50% respecto del valor inicial, o disminución de al menos 2 puntos para los sujetos que tenían una puntuación inicial de 4 y enfermedad ileal aislada según interpretación centralizada.
h. Reducción del CDAI ≥ 100 puntos respecto del valor inicial
i. SES-CD ≤ 4 y una reducción de al menos 2 puntos respecto del valor inicial sin subpuntuaciones individuales mayores de 1, según interpretación centralizada

Tabla 9. Proporción de sujetos que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12: estudio CD-2^a

Criterio de valoración	Placebo N = 187	SKYRIZI 600 mg por infusión intravenosa ^b N = 191	Diferencia de tratamiento ^c (IC del 95%)
Remisión clínica^{d,e}	20%	42%	22% ^f (13%, 31%)
Respuesta endoscópica^{d,g}	11%	29%	18% ^f (10%, 25%)
Respuesta clínica^h	30%	60%	29% ^f (20%, 39%)
Remisión endoscópicaⁱ	4%	19%	15% ^f (9%, 21%)

a. Todos los sujetos inscritos en CD-2 habían experimentado fracaso de tratamientos biológicos previos. "Fracaso de tratamientos biológicos previos" comprende respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o intolerancia a uno o más tratamientos biológicos para la EC
b. SKYRIZI 600 mg administrado por infusión intravenosa en las semanas 0, 4 y 8.
c. La diferencia de tratamiento ajustada (IC de 95%) está basada en el método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado en función de factores de estratificación de la aleatorización
d. Criterios conjuntos principales de valoración
e. Puntuación del CDAI <150
f. $p < 0.001$
g. Disminución de la SES-CD >50% respecto del valor inicial, o disminución de al menos 2 puntos para los sujetos que tenían una puntuación inicial de 4 y enfermedad ileal aislada según interpretación centralizada
h. Reducción del CDAI ≥ 100 puntos respecto del valor inicial
i. SES-CD ≤ 4 y una reducción de al menos 2 puntos respecto del valor inicial y sin subpuntuaciones individuales mayores de 1 según interpretación centralizada

Según el CDAI, el inicio de la respuesta clínica y la remisión clínica tuvieron lugar ya en la semana 4 y en una proporción mayor en los sujetos tratados con el esquema de inducción con 600 mg de SKYRIZI que en los que recibieron el placebo.

Se observaron reducciones en la frecuencia de las deposiciones y el dolor abdominal en una proporción mayor de sujetos tratados con el esquema de inducción con 600 mg de SKYRIZI que en los que recibieron el placebo.

Estudio CD-3

En el estudio de mantenimiento CD-3 se evaluó a 382 sujetos que habían logrado una respuesta clínica (definida como una reducción en el CDAI de al menos 100 puntos respecto del valor inicial tras 12 semanas de tratamiento de inducción con SKYRIZI® [risankizumab-rzaa] por vía intravenosa) en los estudios CD-1 y CD-2. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir un esquema de mantenimiento con SKYRIZI 180 mg o SKYRIZI 360 mg o un placebo en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas por hasta 52 semanas más.

Los criterios conjuntos principales de valoración en CD-3 fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 52 (consulte la tabla 10).

Tabla 10. Proporción de sujetos que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 52: estudio CD-3

Criterio de valoración	Placebo ^a	SKYRIZI 180 mg por inyección subcutánea ^b	SKYRIZI 360 mg por inyección subcutánea ^c	Diferencia de tratamiento frente al placebo ^d (IC del 95%)	
				SKYRIZI 180 mg	SKYRIZI 360 mg
Remisión clínica^{e,f}					
Población total	N = 130 46%	N = 135 61%	N = 117 57%	17% ^g (6%, 28%)	14% ^g (3%, 26%)
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^h	N = 99 40%	N = 95 56%	N = 83 51%		
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 31 65%	N = 40 75%	N = 34 71%		
Respuesta endoscópica^{e,i}					
Población total	N = 130 22%	N = 135 50%	N = 117 48%	30% ^g (20%, 39%)	31% ^g (21%, 41%)

Criterio de valoración	Placebo ^a	SKYRIZI 180 mg por inyección subcutánea ^b	SKYRIZI 360 mg por inyección subcutánea ^c	Diferencia de tratamiento frente al placebo ^d (IC del 95%)	
				SKYRIZI 180 mg	SKYRIZI 360 mg
Fracaso de tratamientos biológicos previos ^h	N = 99 21%	N = 95 44%	N = 83 44%		
Sin fracaso de tratamientos biológicos previos	N = 31 23%	N = 40 65%	N = 34 59%		

a. El grupo del placebo estuvo integrado por pacientes que presentaban respuesta a SKYRIZI y que fueron asignados aleatoriamente para recibir un placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento

b. SKYRIZI 180 mg en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas por hasta 52 semanas más

c. SKYRIZI 360 mg en la semana 12 y, de allí en adelante, cada 8 semanas por hasta 52 semanas más

d. La diferencia de tratamiento ajustada y el IC de 95% se calcularon con el método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado en función de factores de estratificación de la aleatorización

e. Criterios principales de valoración conjuntos

f. CDAI <150

g. $p < 0.05$

h. "Fracaso de tratamientos biológicos previos" comprende respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o intolerancia a uno o más tratamientos biológicos para la EC

i. Disminución de la SES-CD >50% respecto del valor inicial, o disminución de al menos 2 puntos para los sujetos que tenían una puntuación inicial de 4 y enfermedad ileal aislada según interpretación centralizada

Se observó la remisión endoscópica a la semana 52 en el 33% (44/135) de los sujetos tratados con el esquema de mantenimiento con SKYRIZI 180 mg y en el 41% (48/117) de los sujetos tratados con el esquema de mantenimiento con SKYRIZI 360 mg, frente al 13% (17/130) de los sujetos que recibieron el placebo. Este criterio de valoración no tuvo importancia estadística según el procedimiento de pruebas múltiples preespecificado.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Presentación

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) inyectable se suministra en las concentraciones siguientes:

Concentración	Tamaño del envase	Código nacional de medicamento
Inyección subcutánea		
Pluma monodosis de 150 mg/ml	Envase de 1	0074-2100-01
Jeringa monodosis precargada de 75 mg/0.83 ml	Envase de 2	0074-2042-02
Jeringa monodosis precargada de 150 mg/ml	Envase de 1	0074-1050-01
Cartucho monodosis precargado con inyector corporal de 180 mg/1.2 ml (150 mg/ml)	Kit	0074-1065-01
Cartucho monodosis precargado con inyector corporal de 360 mg/2.4 ml (150 mg/ml)	Kit	0074-1070-01
Infusión intravenosa		
Vial monodosis de 600 mg/10 ml (60 mg/ml)	Envase de 1	0074-5015-01

Inyección subcutánea

SKYRIZI en jeringa precargada o pluma precargada de 150 mg/ml contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada pluma precargada o jeringa precargada consta de 1 jeringa de vidrio de 1 ml con una aguja fija de 1/2 pulgada calibre 27 cubierta por un protector.

SKYRIZI en jeringa precargada de 75 mg/0.83 ml es una solución estéril sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada jeringa precargada consta de 1 jeringa de vidrio de 1 ml con una aguja fija de 1/2 pulgada calibre 29 cubierta por un protector.

SKYRIZI 180 mg/1.2 ml (150 mg/ml) en cartucho precargado (fabricado en polímero de olefinas cíclicas) con tapón y protector contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente para administrarse con el dispositivo inyector corporal que se suministra.

SKYRIZI 360 mg/2.4 ml (150 mg/ml) en cartucho precargado (fabricado en polímero de olefinas cíclicas) con tapón y protector contiene una solución estéril sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente para administrarse con el dispositivo inyector corporal que se suministra.

Infusión intravenosa

SKYRIZI en vial de 600 mg/10 ml (60 mg/ml) contiene una solución estéril y sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. Cada vial de vidrio está cerrado con un tapón y una tapa "flip-cap" azul.

Conservación y manejo

- Conserve este producto en un refrigerador entre 36 y 46 °F (2 y 8 °C).
- No lo congele.
- No lo agite.
- Conserve este producto en sus envases originales para protegerlo de la luz.
- No está hecho de látex de caucho natural.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Aconseje al paciente y/o cuidador que lean el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Reacciones alérgicas

Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) que busquen atención médica inmediata si presentan cualquier síntoma de una reacción alérgica grave [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Infecciones

Informe a los pacientes que SKYRIZI podría disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Informe a los pacientes de la importancia de comunicar cualquier antecedente de infecciones al profesional de la salud y de notificarle si presentan algún síntoma de infección [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Hepatotoxicidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Informe a los pacientes que SKYRIZI podría causar lesión hepática, especialmente durante las primeras 12 semanas del tratamiento. Advierta a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas indicativos de disfunción hepática (p. ej., sarpullido sin explicación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura) [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Administración de vacunas

Informe a los pacientes que no se recomienda la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con SKYRIZI, ni inmediatamente antes o después del tratamiento con SKYRIZI. Los medicamentos que interactúan con el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infección después de la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos. Indique a los pacientes que informen a los profesionales de la salud que están recibiendo SKYRIZI antes de la administración de cualquier vacuna posible [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Instrucciones de administración

Indique a los pacientes o cuidadores que administren la primera dosis autoinyectada bajo la supervisión y el asesoramiento de un profesional de la salud calificado para capacitarlos en la preparación y administración de SKYRIZI, incluida la selección de zonas anatómicas para la administración y la técnica adecuada de inyección subcutánea [consulte *Instrucciones de uso*].

Si va a usarse SKYRIZI 75 mg/0.83 ml, indique a los pacientes o cuidadores que administren dos jeringas monodosis de 75 mg para lograr la dosis completa de 150 mg de SKYRIZI [consulte *Instrucciones de uso*].

Enseñe a los pacientes o cuidadores la técnica para desechar la pluma o la jeringa [consulte *Instrucciones de uso*].

Embarazo

Informe a los pacientes que existe un registro de embarazos mediante el que se hace un seguimiento de los desenlaces de los embarazos en mujeres que se exponen a SKYRIZI durante el embarazo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Fabricado por:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Número de licencia en EE. UU.: 1889

SKYRIZI® es una marca comercial registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.

© 2019-2022 AbbVie Inc.

Ref.: 20072970 09/2022

LAB-8027 ENGLISH MASTER

LAB-8103 SPANISH MASTER

abbvie

Guía del medicamento

SKYRIZI® (se pronuncia “scairizi”) (risankizumab-rzaa) inyectable, para uso subcutáneo o intravenoso

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SKYRIZI?

SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) puede causar efectos secundarios graves, tales como:

Reacciones alérgicas graves. Deje de usar SKYRIZI y consiga ayuda médica de emergencia enseguida si se le presenta cualquiera de los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave:

- desmayo, mareo, sensación de aturdimiento (baja presión arterial)
- hinchazón de la cara, los párpados, los labios, la boca, la lengua o la garganta
- dificultad para respirar u opresión en la garganta
- opresión en el pecho
- sarpullido, urticaria
- picazón

Infecciones. SKYRIZI podría reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones y aumentar el riesgo de contraerlas. Antes de indicarle SKYRIZI, el profesional de la salud deberá hacerle evaluaciones para detectar infecciones y tuberculosis (TB) y, si usted tiene TB activa o la ha tenido en el pasado, quizás le administre un tratamiento antituberculosis antes de que inicie su tratamiento con SKYRIZI. Su profesional de la salud debe mantenerle bajo observación estrecha para detectar signos y síntomas de TB en el transcurso del tratamiento con SKYRIZI y después. Informe inmediatamente a su profesional de la salud si tiene una infección o síntomas de una infección, tales como:

- fiebre, sudores o escalofríos
- tos
- falta de aliento
- sangre en las mucosidades (flema)
- dolores musculares
- enrojecimiento, calor o dolor de la piel, o llagas en el cuerpo (no relacionados con la psoriasis)
- disminución del peso
- diarrea o dolor de estómago
- ardor al orinar o necesidad de orinar con mayor frecuencia de la normal

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SKYRIZI?” para más información sobre efectos secundarios.

¿Qué es SKYRIZI?

SKYRIZI es un medicamento de venta con receta indicado como tratamiento de adultos:

- afectados de psoriasis en placas de moderada a intensa, que podrían beneficiarse al recibir inyecciones o pastillas (tratamiento sistémico) o un tratamiento con luz ultravioleta o UV (fototerapia).
- afectados de artritis psoriásica activa.
- afectados de enfermedad de Crohn de moderada a grave. Se desconoce si SKYRIZI es seguro y eficaz en los niños.

¿Quiénes no deberían usar SKYRIZI?

No use SKYRIZI si sufre de alergia al risankizumab-rzaa o a alguno de los componentes de SKYRIZI. Al final de esta Guía del medicamento se presenta una lista completa de los componentes de SKYRIZI.

Antes de usar SKYRIZI, informe a su profesional de la salud sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tiene cualquiera de las afecciones o síntomas mencionados en la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SKYRIZI?”
- tiene una infección que no desaparece o que le sigue reapareciendo.
- tiene TB o ha estado en contacto estrecho con una persona que la tenga.
- recibió recientemente una vacuna (inmunización) o tiene programado recibir alguna. Los medicamentos que interactúan con el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de contraer una infección después de la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos. Es preciso que evite recibir vacunas elaboradas con microbios vivos inmediatamente antes, durante e inmediatamente después del tratamiento con SKYRIZI. Informe a su profesional de la salud que está recibiendo SKYRIZI antes de recibir una vacuna.
- está embarazada o buscando el embarazo. Se desconoce si SKYRIZI puede perjudicar al bebé en gestación.
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. No se sabe si SKYRIZI pasa a la leche materna humana.
- Si queda embarazada mientras recibe SKYRIZI, le recomendamos que se inscriba en el registro de embarazos. La finalidad del registro de embarazos es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su profesional de la salud o llame al 1-877-302-2161 para inscribirse en este registro.

Informe a su médico de todos los medicamentos que use, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo usar SKYRIZI?

Consulte las “Instrucciones de uso” detalladas que vienen con SKYRIZI para informarse sobre el modo de preparar e inyectar una dosis de SKYRIZI y la forma adecuada de desechar (eliminar) las plumas precargadas, las jeringas precargadas o los cartuchos precargados con inyector corporal.

- Use SKYRIZI exactamente según las indicaciones de su profesional de la salud.
- Su profesional de la salud le dirá la cantidad de SKYRIZI apropiada para usted y la frecuencia con que deberá recibirlo.
- Antes de que usted pueda autoinyectarse con la pluma precargada, la jeringa precargada o el cartucho precargado con inyector corporal de SKYRIZI, su profesional de la salud deberá enseñarle a inyectar SKYRIZI.
- Si se salta su dosis de SKYRIZI, inyéctese una dosis en cuanto lo recuerde. Luego, póngase la dosis siguiente según su horario habitual. Si tiene dudas sobre lo que debe hacer, llame a su profesional de la salud.
- Si inyecta más SKYRIZI de lo recetado, llame inmediatamente a su profesional de la salud.

Los adultos con psoriasis en placas o artritis psoriásica recibirán SKYRIZI en forma de inyección subcutánea (debajo de la piel) aplicada con la pluma precargada o la jeringa precargada.

Los adultos con enfermedad de Crohn recibirán sus dosis iniciales de SKYRIZI por infusión intravenosa (a través de una vena del brazo) aplicada por un profesional de la salud en un centro de atención médica. Después de completar las dosis iniciales, los pacientes recibirán SKYRIZI en forma de inyección subcutánea (debajo de la piel) aplicada por medio del cartucho precargado con inyector corporal.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SKYRIZI?

SKYRIZI puede causar efectos secundarios graves, tales como:

• Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SKYRIZI?”.

• **Problemas del hígado en la enfermedad de Crohn.**

Una persona afectada por enfermedad de Crohn que recibió SKYRIZI por infusión intravenosa (a través de una vena del brazo) presentó alteraciones de los análisis de sangre hepáticos y sarpullido que requirieron su hospitalización. Su profesional de la salud encargará análisis de sangre para evaluarle el hígado antes, durante y hasta por 12 semanas después del tratamiento con SKYRIZI. Si usted llega a presentar problemas del hígado, su profesional de la salud podría suspenderle el tratamiento con SKYRIZI. Informe inmediatamente a su profesional de la salud si observa cualquiera de los siguientes síntomas:

o sarpullido sin motivo aparente	o vómitos o dolor estomacal (abdominal)	o cansancio (agotamiento) o pérdida del apetito	o amarilleo de la piel y los ojos (ictericia) o orina oscura
----------------------------------	---	---	--

Los efectos secundarios más frecuentes de SKYRIZI en las personas tratadas por enfermedad de Crohn comprenden:

- | | | |
|--|---|-----------------------------------|
| • infecciones de las vías respiratorias superiores | • dolor estomacal (abdominal) | • fiebre |
| • dolor de cabeza | • reacciones en el lugar de inyección | • dolor de espalda |
| • dolor articular | • cifras bajas de glóbulos rojos (anemia) | • infección de las vías urinarias |

Los efectos secundarios más frecuentes de SKYRIZI en las personas tratadas por psoriasis en placas y artritis psoriásica comprenden:

- | | | |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| • infecciones de las vías respiratorias superiores | • sensación de cansancio | • infecciones cutáneas por hongos |
| • dolor de cabeza | • reacciones en el lugar de inyección | |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SKYRIZI.

Llame a su médico para que le indique qué hacer respecto a los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar SKYRIZI?

- Conserve SKYRIZI en el refrigerador entre 36 y 46 °F (2 a 8 °C).
- No congele SKYRIZI.
- No agite SKYRIZI.
- Conserve SKYRIZI en el envase original para resguardarlo de la luz.
- SKYRIZI no está hecho de látex de caucho natural.

Mantenga SKYRIZI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SKYRIZI.

A veces los medicamentos se recetan para fines diferentes de los que se indican en la Guía del medicamento. No use SKYRIZI para tratar una afección para la cual no haya sido recetado. No administre SKYRIZI a otras personas (ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted), ya que podría perjudicarlas. También puede pedirle al farmacéutico o al profesional de la salud información sobre SKYRIZI dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de SKYRIZI?

Principio activo: risankizumab-rzaa.

Excipientes de SKYRIZI 75 mg/0.83 ml: succinato de sodio, polisorbato 20, sorbitol, ácido succínico y agua para inyección, USP.

Excipientes de SKYRIZI 150 mg/ml, 180 mg/1.2 ml, 360 mg/2.4 ml y 600 mg/10 ml: ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio, trehalosa y agua para inyección, USP.

Fabricado por: AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Número de licencia en EE. UU.: 1889

SKYRIZI® es una marca registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.

© 2019-2022 AbbVie Inc.

Para obtener más información, llame al 1-866-SKYRIZI (1-866-759-7494) o visite www.SKYRIZI.com.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
Ref.: 20072970

Revisado: 09/2022

LAB-8027 ENGLISH MASTER

LAB-8103 SPANISH MASTER

abbvie