

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75 mg/0,83 mL
RISANKIZUMAB

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

1.1 Nombre genérico

Risankizumab

1.2 Nombre comercial

SKYRIZI

2. INDICACIONES

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos **que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.**

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Skyrizi ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis.

Inspeccione visualmente SKYRIZI para detectar partículas y decoloración antes de la administración. SKYRIZI es una solución incolora a ligeramente amarilla y clara a ligeramente opalescente. Puede contener algunas partículas translúcidas a blancas. No lo use si la solución contiene partículas grandes o está turbia o descolorida.

3.1 Posología recomendada

La dosis recomendada es 150 mg (dos inyecciones de 75 mg) administrada mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio podrían mejorar posteriormente con la continuación del tratamiento más allá de las 16 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Administrar SKYRIZI por vía subcutánea. Inyecte dos jeringas precargadas de dosis única de 75 mg separadas para la dosis completa de 150 mg. Deseche las jeringas prellenadas después de su uso. No reutilizar.

3.2 Dosis olvidada

Si olvida una dosis, adminístrela tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la dosificación en el momento programado habitual.

3.3 Dosificación en poblaciones especiales

3.3.1 Pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

3.3.2 Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis (*consulte las PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

3.3.3 Disfunción renal o hepática

No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. Por lo general, se espera que estas condiciones no tengan un impacto significativo en la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ningún ajuste de la dosis (*consulte las PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

4. CONTRAINDICACIONES

~~Ninguna.~~

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Infecciones activas clínicamente importantes

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Con el fin de mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

5.1 Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

En pacientes con una infección crónica o historial de infección recurrente, los riesgos y beneficios deben considerarse antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla ese tipo de infección o no está respondiendo a la terapia estándar para la infección, se debe supervisar cuidadosamente al paciente y SKYRIZI no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Evaluar a los pacientes para detectar infección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI

En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que se trataron simultáneamente con SKYRIZI y profilaxis adecuada de TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante un seguimiento promedio de 61 semanas en risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de iniciar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

5.2 Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. SKYRIZI no se debe utilizar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas. **Si un paciente ha recibido una vacuna de organismos vivos (vímica o bacteriana), se recomienda esperar al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con risankizumab. Los pacientes en tratamiento con risankizumab no deben recibir vacunas de organismos vivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después.**

Hipersensibilidad

Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de risankizumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 68,0 mg de sorbitol por cada dosis de 150 mg. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cada dosis de 150 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se espera que SKYRIZI experimente metabolismo por parte de enzimas hepáticas o eliminación renal. No se esperan interacciones medicamentosas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Con base en los resultados de un estudio de interacción medicamentosa en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales, risankizumab no causaría ni sufriría el impacto de interacciones medicamentosas (*consulte las PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

No es necesario ajustar la dosis cuando se administran simultáneamente risankizumab y sustratos del citocromo P450.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 Embarazo

Los limitados datos disponibles relacionados al uso de SKYRIZI en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre cualquier riesgo asociado al medicamento.

7.1.1 Datos (animal y/o humanos)

Se llevó a cabo un estudio mejorado de toxicidad en el desarrollo pre y postnatal en macacos de Java. A las macacas preñadas se les administró semanalmente por vía subcutánea dosis de risankizumab de 5 y 50 mg/kg desde el día 20 de gestación hasta el parto y se hizo seguimiento de los macacos (madre y lactante) por 6 meses (180 días) después del parto. Estas dosis produjeron exposiciones de hasta aproximadamente 70 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD). No se observaron muertes fetales ni del lactante ni malformaciones relacionadas con el medicamento. No se observaron efectos sobre el crecimiento y desarrollo del lactante, lo cual incluyó la evaluación de parámetros externos, viscerales, esqueléticos y neuroconductuales y *endpoints* de inmunotoxicología del desarrollo. En los lactantes, las concentraciones séricas medias aumentaron en función de la dosis y se ubicaron aproximadamente entre el 20 y el 90 % de las concentraciones maternas respectivas. Después del parto, la mayoría de las macacas adultas y todos los lactantes de los grupos tratados con risankizumab tenían concentraciones séricas medibles de risankizumab hasta los 91 días posparto. Las concentraciones séricas se ubicaron por debajo de los niveles detectables a los 180 días posparto.

7.1.2 Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar un método efectivo de anticoncepción durante el tratamiento y por lo menos durante ~~20~~21 semanas después del tratamiento.

7.2 Lactancia

No existen datos sobre la presencia de risankizumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Aunque la IgG humana se secreta en la leche humana, **durante los primeros días después del nacimiento y, poco después, se produce un descenso hasta concentraciones bajas; en consecuencia, no se puede descartar el riesgo para el lactante durante este breve período,** los datos publicados sugieren que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades significativas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Se debe decidir si interrumpir el tratamiento con risankizumab o abstenerse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

7.3 Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de risankizumab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

SKYRIZI no tiene influencia sobre la capacidad de conducir y operar máquinas o su influencia es insignificante.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en ensayos clínicos

Un total de 2234 sujetos recibió SKYRIZI en estudios de desarrollo clínico para psoriasis en placas, que representaban 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis recibieron tratamiento con SKYRIZI durante a lo menos un año.

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de estudios clínicos (tabla 1) se enuncian según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); poco frecuente ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy poco frecuente ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Tiñas ^b
	Infrecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza ^c

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Trastornos generales y afecciones del sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e
<p>^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluye aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluye viral), amigdalitis</p> <p>^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano</p> <p>^c Incluye: dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza sinusal</p> <p>^d Incluye: fatiga, astenia</p> <p>^e Incluye: moretones en el sitio de inyección, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón</p>		

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujeto), 20.9 % del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujeto) y 24.3 % del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fue de severidad no seria o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de SKYRIZI.

Durante todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas de exposición de eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fue de 9.4 para sujetos tratados con SKYRIZI y 10.9 para aquellos tratados con ustekinumab. Para aquellos sujetos expuestos a un máximo de 77 semanas de SKYRIZI, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

9.2 Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe el potencial de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluso el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, oportunidad de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

comparación de la incidencia de anticuerpos para risankizumab con respecto a la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser confusa.

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, anticuerpos antimedicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes se detectaron en un 24 % (263/1079) y un 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos para risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron a cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

Hay información de seguridad limitada en pacientes con edad \geq 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

10. DROGADICCIÓN Y DEPENDENCIA

Ninguna.

11. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se recomienda que se monitoree cualquier signo o síntoma de reacciones adversas en el paciente y que se administre el tratamiento sintomático adecuado de manera inmediata.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

12.1 Mecanismo de acción

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina interleucina humana 23 (IL-23) e inhibe su interacción con el complejo receptor de la IL-23; esta es una citocina natural que está involucrada en las respuestas inflamatoria e inmune. La IL-23 apoya el desarrollo, mantenimiento y activación de las células Th17, que producen IL-17A, IL-17F e IL-22, así como otras citocinas proinflamatorias y desempeña un papel clave en la evolución de enfermedades inflamatorias autoinmunes, tales como la psoriasis. La IL-23 se sobre-expresa en la piel lesionada en comparación con piel no lesionada de pacientes con psoriasis en placas. Al bloquear la unión de IL-23 con su receptor, risankizumab inhibe la señalización dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Risankizumab no se une a IL-12 humana, la cual comparte la subunidad p40 con IL-23.

12.2 Farmacodinámica

En un estudio de sujetos con psoriasis, la expresión de genes asociados al eje IL-23/IL-17 disminuyó en la piel después de una sola administración de risankizumab. Así mismo, se observaron reducciones en el espesor de la epidermis, infiltración de las células inflamatorias y expresión de marcadores de psoriasis en las lesiones psoriásicas.

12.3 Farmacocinética

12.3.1 Absorción

Risankizumab mostró farmacocinética lineal con aumento proporcional a la dosis con exposiciones en los rangos de dosis de 18 a 300 mg y 0.25 a 1 mg/kg administrado por vía subcutánea y de 200 a 1200 mg y 0.01 a 5 mg/kg administrado por vía intravenosa.

Después de la dosificación de risankizumab por vía subcutánea, las concentraciones máximas en plasma se alcanzaron entre 3 y 14 días después de la dosificación con una biodisponibilidad absoluta estimada del 89 %. Con el esquema de dosificación en sujetos con psoriasis (150 mg en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas de ahí en adelante), las concentraciones plasmáticas en estado estacionario máxima y mínima estimadas son 12 y 2 µg/ml, respectivamente.

12.3.2 Distribución

En un sujeto normal de 90 kg con psoriasis, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 11.2 l, lo cual indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vascular e intersticial.

12.3.3 Metabolismo

Los anticuerpos monoclonales IgG terapéuticos normalmente se degradan en péptidos pequeños y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas. No se espera que las enzimas del citocromo P450 metabolicen risankizumab.

12.3.4 Excreción

El aclaramiento sistémico (CL) de risankizumab fue de 0.31 l/día y la semivida de eliminación terminal fue de 28 días para un sujeto normal de 90 kg con psoriasis.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1, se espera que risankizumab no se filtre mediante filtración glomerular en los riñones ni se excrete como una molécula intacta en la orina.

12.3.5 Interacciones medicamentosas

Un estudio de interacción medicamentosa se llevó a cabo en sujetos con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab en la farmacocinética de los sustratos sonda sensibles del citocromo P450 (CYP). La exposición de la cafeína (sustrato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

CYP1A2), warfarina (sustrato CYP2C9), omeprazol (sustrato CYP2C19), metoprolol (sustrato CYP2D6) y midazolam (sustrato CYP3A4) después del tratamiento con risankizumab fueron comparables a sus exposiciones antes del tratamiento con risankizumab, lo cual indicó que no hay interacciones medicamentosas clínicamente relevantes a través de estas enzimas.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la exposición a risankizumab no sufría impacto de medicamentos concomitantes (metformina, atorvastatina, lisinopril, amlodipina, ibuprofeno, acetilsalicilato y levotiroxina) utilizados por algunos sujetos con psoriasis en placas durante los estudios clínicos (*consulte las INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*).

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

12.4.1 Pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de risankizumab en sujetos pediátricos.

12.4.2 Geriátricos

De los 2234 sujetos con psoriasis en placas expuestos a SKYRIZI, 243 tenían 65 años o más y 24 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la exposición, seguridad y eficacia de risankizumab entre sujetos mayores y menores que recibieron SKYRIZI (*consulte la POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

12.4.3 Disfunción renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la disfunción renal o hepática en la farmacocinética de risankizumab. Con base en análisis farmacocinéticos poblacionales, los niveles de creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina o los marcadores de la función hepática (ALT/AST/bilirrubina) no tuvieron un impacto significativo en el aclaramiento de risankizumab en sujetos con psoriasis.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1, risankizumab se elimina principalmente vía catabolismo intracelular y no se espera que experimente metabolismo a través de las enzimas hepáticas del citocromo P450 ni eliminación renal (*consulte la POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN*).

12.4.4 Peso corporal

El aclaramiento de risankizumab y el volumen de distribución aumentan a medida que aumenta el peso corporal. Sin embargo, no se observaron cambios de relevancia clínica en la eficacia ni en la seguridad de risankizumab con el aumento del peso corporal, por tanto, no es necesario ajustar la dosis según el peso corporal.

12.4.5 Sexo o raza

El aclaramiento de risankizumab no se vio influenciado por el sexo ni la raza de sujetos adultos con psoriasis en placas. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la exposición de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

risankizumab en sujetos chinos o japoneses en comparación con sujetos caucásicos en un estudio farmacocinético clínico.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de SKYRIZI se evaluó en 2109 sujetos con psoriasis en placas moderada a severa en cuatro estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE e IMMVENT). Los sujetos enrolados tenían 18 años o más, padecían psoriasis en placas con un área de superficie corporal (BSA) involucrada $\geq 10\%$, presentaban una puntuación de la Evaluación global del médico estática (sPGA) ≥ 3 en la evaluación global (espesor/endurecimiento de la placa, eritema y descamación) de psoriasis en una escala de severidad de 0 a 4 y una puntuación del Área de psoriasis e índice de severidad (PASI) ≥ 12 .

En general, los sujetos presentaban una mediana de la puntuación basal de PASI de 17.8 y una mediana de BSA basal del 20.0%. La puntuación sPGA basal era severa en el 19.3% de los sujetos. Un total del 9.8% de los sujetos del estudio tenían diagnóstico de artritis psoriática.

En todos los estudios, el 38.1% de los sujetos había recibido fototerapia anteriormente, el 48.3% había recibido terapia sistémica no biológica y el 42.1% había recibido terapia biológica anteriormente para el tratamiento de psoriasis. De los sujetos que habían recibido terapia biológica anteriormente, el 23.7% había recibido por lo menos un agente alfa anti-TNF.

ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 enrolaron a 997 sujetos (598 aleatorizados para SKYRIZI de 150 mg, 199 para ustekinumab de 45 mg o 90 mg y 200 para placebo). Los sujetos recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas de ahí en adelante. Los resultados se presentan en la tabla 2 y figura 1.

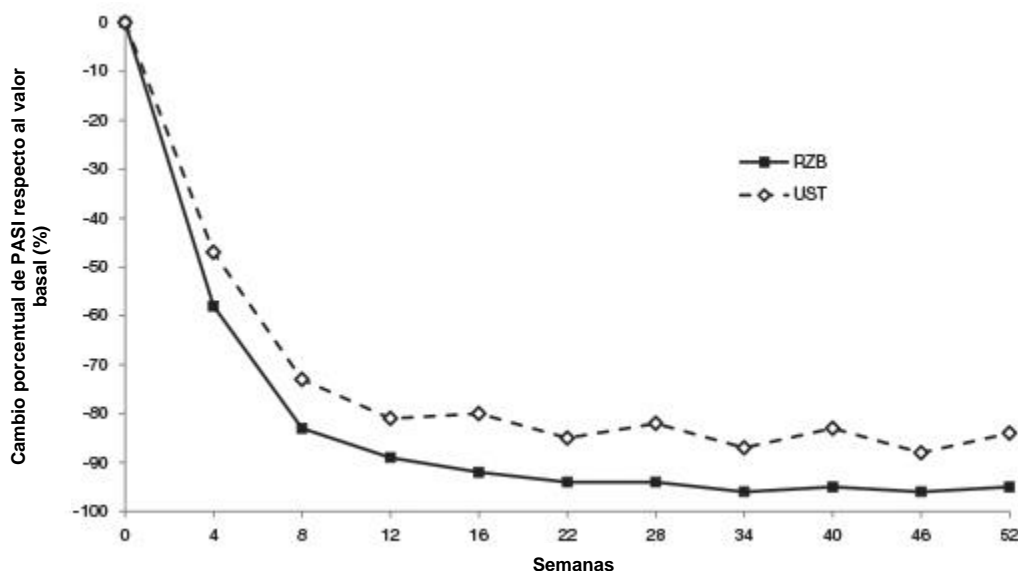
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Tabla 2. Resultados de la eficacia en adultos con psoriasis en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	SKYRIZI (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	SKYRIZI (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA de remisión o remisión casi total (0 o 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 de remisión (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 las comparaciones de SKYRIZI versus ustekinumab y placebo alcanzaron una $p < 0.001$ salvo para PASI 75 en la semana 52 en ULTIMMA-2 donde $p = 0.001$						
^a Endpoints coprimarios versus placebo						

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Figura 1. Evolución temporal del cambio porcentual promedio de PASI con respecto al valor basal en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2



RZB = risankizumab

UST = ustekinumab

$p < 0.001$ en cada *timepoint*

El análisis de edad, sexo, raza, peso corporal, puntuación basal de PASI, artritis psoriática concurrente, tratamiento sistémico no biológico previo, tratamiento sistémico biológico previo y falla de tratamiento biológico previo no identificó diferencias en respuesta a SKYRIZI entre estos subgrupos.

Se observaron mejoras en la psoriasis que incluyeron el cuero cabelludo, las uñas, las palmas de las manos y las plantas de los pies en la semana 16 y semana 52 en sujetos tratados con SKYRIZI.

IMMHANCE

IMMHANCE enroló 507 sujetos (407 aleatorizados para recibir SKYRIZI de 150 mg y 100 para recibir placebo). Los sujetos recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas de ahí en adelante. Los sujetos que estaban originalmente recibiendo SKYRIZI y presentaron una respuesta sPGA de remisión o remisión casi total en la semana 28 se realeatorizaron para continuar tratamiento con SKYRIZI cada 12 semanas o para que se les retirara el tratamiento.

En la semana 16, SKYRIZI fue superior a placebo en los *endpoints* coprimary de sPGA de remisión o remisión casi total (83.5 % para SKYRIZI versus 7.0 % para placebo) y PASI 90 (73.2 % para SKYRIZI versus 2.0 % para placebo). Más sujetos tratados con SKYRIZI tuvieron la piel despejada (sPGA 0 [46.4 % para SKYRIZI versus 1.0 % para placebo] o PASI 100 [47.2 % para SKYRIZI versus 1.0 % para placebo]) en la semana 16. Los sujetos que recibieron tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

con SKYRIZI también tenían mayor probabilidad de tener una respuesta PASI 75 en comparación con los que recibieron placebo (88.7 % para SKYRIZI versus 8.0 % para placebo).

De los 31 sujetos del estudio IMMANCE con tuberculosis latente (TB) que no recibieron profilaxis durante el estudio, ninguno desarrolló TB activa durante un promedio de seguimiento de 55 semanas en risankizumab.

IMMVENT

IMMVENT enroló 605 sujetos (301 aleatorizados para recibir SKYRIZI y 304 para recibir adalimumab). Los sujetos aleatorizados a SKYRIZI recibieron 150 mg de tratamiento en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas de ahí en adelante. Los sujetos aleatorizados para recibir adalimumab recibieron 80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 15. Al iniciar la semana 16, los sujetos que estaban recibiendo adalimumab continuaron o cambiaron de tratamiento con base en la respuesta:

- < PASI 50 cambiaron a SKYRIZI
- PASI 50 a < PASI 90 se aleatorizaron para continuar con adalimumab o cambiar a SKYRIZI
- PASI 90 continuaron recibiendo adalimumab

Se observaron resultados similares para SKYRIZI en la semana 16 en IMMVENT como en otros estudios clínicos (tabla 3 y figura 2).

Tabla 3. Resultados de la eficacia en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en IMMVENT

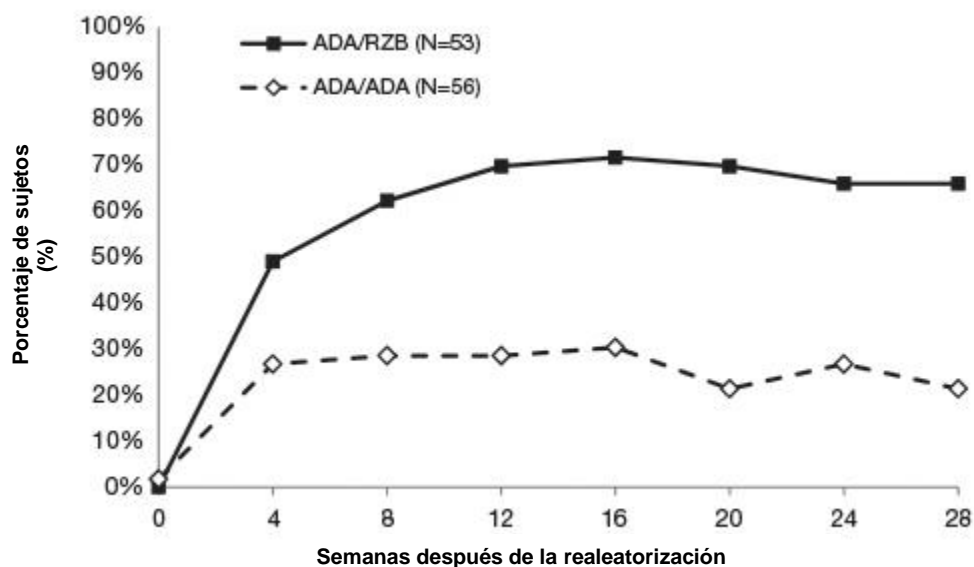
	SKYRIZI (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
sPGA de remisión o remisión casi total^a	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90^a	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
Todas las comparaciones alcanzaron $p < 0.001$		
^a Endpoints coprimarios		

Para sujetos que tenían PASI 50 a < PASI 90 con adalimumab en la semana 16 y fueron realeatorizados, se observaron diferencias en las tasas de respuesta PASI 90 entre cambiar al tratamiento con SKYRIZI y continuar con adalimumab a las 4 semanas después de la realeatorización (49.1 % versus 26.8 %, respectivamente). El 66.0 % (35/53) de los sujetos alcanzaron PASI 90 después de 28 semanas con SKYRIZI, en comparación con el 21.4 % (12/56) de los sujetos que siguieron recibiendo adalimumab. Otros niveles de respuesta también fueron mayores después de utilizar SKYRIZI: 39.6 % de PASI 100, 39.6 % de sPGA de remisión y 73.6 % de sPGA de remisión o remisión casi total obtuvieron respuesta después de cambiar a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

SKYRIZI, en comparación con 7.1 % de PASI 100, 7.1 % de sPGA de remisión y 33.9 % de sPGA de remisión o remisión casi total que continuaron recibiendo adalimumab.

Figura 2. Evolución temporal de PASI 90 después de la reafección en IMMVENT



ADA/ADA: sujetos aleatorizados para recibir adalimumab que continuaron con adalimumab

ADA/RZB: sujetos aleatorizados para recibir adalimumab que cambiaron a SKYRIZI

$p < 0.05$ en la semana 4 y $p < 0.001$ en cada *timepoint* comenzando en la semana 8

En 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a SKYRIZI sin un periodo de reposo farmacológico, el perfil de seguridad fue similar al de los pacientes que iniciaron tratamiento con SKYRIZI después del reposo farmacológico de cualquier terapia sistémica anterior.

Mantenimiento y durabilidad de la respuesta

En un análisis integrado de sujetos que recibían SKYRIZI en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 para pacientes con respuesta PASI 100 en la semana 16, el 79.8 % (206/258) de los sujetos que continuaron con SKYRIZI mantuvo la respuesta en la semana 52. Para los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16, el 88.4 % (398/450) de los sujetos mantuvo la respuesta en la semana 52.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

Entre los sujetos con sPGA de remisión o remisión casi total en la semana 28 en IMMANCE, el 87.4 % (97/111) de los sujetos reaseñorizados para continuar el tratamiento con SKYRIZI mantuvo esta respuesta en la semana 52 en comparación con el 61.3 % (138/225) reaseñorizados para ser retirados del tratamiento con SKYRIZI.

Calidad de vida/Resultados reportados por el paciente

Un número significativamente mayor de sujetos tratados con SKYRIZI alcanzó una puntuación del Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) de 0 o 1 [sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud] en la semana 16 en comparación con placebo, adalimumab o ustekinumab (tabla 4). La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud continuó hasta la semana 52 (ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2).

Tabla 4. Calidad de vida relacionada con la salud en ULTIMMA-1, ULTIMMA-2 e IMMVENT

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT	
	Skyrizi (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Skyrizi (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)	Skyrizi (N=301) n (%)	Adalimumab (N=304) n (%)
DLQI 0 o 1								
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 52	229 (75.3)	47 (47.0)	--	208 (70.7)	44 (44.4)	--	--	--
Todas las comparaciones de SKYRIZI versus ustekinumab, adalimumab y placebo alcanzaron $p < 0.001$								

En ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, se demostraron mejoras significativamente mayores en los síntomas de psoriasis (comezón, dolor, enrojecimiento y ardor, según lo medido por la Puntuación de los síntomas de psoriasis [PSS]) con SKYRIZI en comparación con placebo en la semana 16. Una proporción significativamente mayor de sujetos con SKYRIZI alcanzó una PSS de 0 (libre de síntomas) en la semana 16 en comparación con ustekinumab y con placebo. En la semana 52, el 55.7 % (333/598) de los sujetos tratados con SKYRIZI informaron no tener comezón, dolor, enrojecimiento ni ardor.

La ansiedad y depresión, según la medición de la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS), mejoraron en el grupo tratado con SKYRIZI en la semana 16 en comparación con las personas que recibían placebo en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2.

Se alcanzó una mejora mayor en el Cuestionario de limitaciones en el trabajo (WLQ) en la semana 16 en sujetos que recibían SKYRIZI en comparación con quienes recibían adalimumab en IMMVENT.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los humanos según los estudios de toxicidad de dosis repetida, incluso en evaluaciones de farmacología de la seguridad y en un estudio de toxicidad reproductiva y en el desarrollo en macacos de Java con dosis de hasta 50 mg/kg/semana (lo que produjo exposiciones de alrededor 70 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD]).

14.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con SKYRIZI. En un estudio de toxicología crónica de 26 semanas en macacos de Java con dosis de hasta 50 mg/kg/semana (alrededor de 70 veces la exposición clínica a la MRHD), no se observaron lesiones preneoplásicas ni neoplásicas.

14.2 Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad con SKYRIZI.

14.3 Deterioro de la fertilidad

Estudios en macacos de Java con dosis de hasta 50 mg/kg/semana (alrededor de 70 veces la exposición clínica a la MRHD) con SKYRIZI no indicaron efectos dañinos directos ni indirectos en la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de toxicología de dosis repetidas de 26 semanas, la histopatología de los órganos reproductivos de macacos de Java masculinos y femeninos no mostró ningún hallazgo adverso relevante. En un estudio de dosis repetida de 26 semanas en macacos de Java con madurez sexual, no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina.

14.4 Farmacología y/o toxicología animal

En un estudio de toxicología de 26 semanas con dosis administradas por vía subcutánea semanalmente de hasta 50 mg/kg, no se observaron efectos adversos en los macacos de Java masculinos ni femeninos en exposiciones de alrededor 70 veces mayores a la exposición clínica a la MRHD.

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

15.1 Descripción

Risankizumab, un bloqueador de interleuquina 23, es un anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G1 (IgG1). Risankizumab se produce en una línea de células de mamífero que utilizan tecnología de ADN recombinante.

La solución se presenta desde incolora a ligeramente amarilla y transparente a ligeramente opalescente. Puede contener algunas partículas traslúcidas o de color blanco relacionadas con el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 75mg/0,83mL

producto. SKYRIZI no debe utilizarse si la solución está opaca, decolorada o contiene partículas grandes. Cada jeringa prellenada contiene 75 mg de risankizumab en 0.83 ml de solución.

15.2 Lista de excipientes

Cada jeringa prellenada contiene succinato de sodio hexahidratado (0.88 mg), ácido succínico (0.049 mg), sorbitol (34.0 mg), polisorbato 20 (0.17 mg) y agua para inyección.

15.3 Instrucciones importantes

Los pacientes pueden autoinyectarse SKYRIZI después de recibir capacitación en la técnica de inyección por vía subcutánea.

A los pacientes se les debe instruir para inyectarse 2 jeringas prellenadas para una dosis completa de 150 mg y a leer las Instrucciones de uso antes de la administración. Cada jeringa prellenada es de uso único.

Para cada dosis, se deben administrar las inyecciones en ubicaciones anatómicas diferentes (tales como el muslo y el abdomen), y no en áreas donde la piel está sensible, con moretones, eritematosa, indurada o afectada por psoriasis. Solo un profesional de la salud o cuidador podrá administrar SKYRIZI en la parte superior externa del brazo.

Antes de inyectar, puede sacar la caja del refrigerador para dejar que alcance temperatura ambiente lejos de la luz directa del sol (15 a 30 minutos), sin sacar las jeringas prellenadas de la caja. Todo producto medicinal no usado o material de desecho debe descartarse de conformidad con los requisitos locales.

15.4 Almacenamiento

Almacene en el refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congele. Mantenga las jeringas prellenadas en la caja externa para protegerlas de la luz.

15.5 Cómo se suministra

SKYRIZI se suministra como solución inyectable en jeringa prellenada con cubierta para la aguja. Cada caja contiene 2 jeringas prellenadas de 0,83 mL y 2 apósitos embebidos en alcohol.