

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
SKYRIZI 360 mg/2,4 mL
(risankizumab)**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360 mg/2,4 mL

1.1 Nombre genérico

Risankizumab

1.2 Nombre comercial

SKYRIZI

1.2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho contiene 360 mg de risankizumab en 2,4 mL de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 15.2.

2. INDICACIONES

2.1 Enfermedad de Crohn

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes **adultos**

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Posología recomendada

Enfermedad de Crohn

La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante perfusión intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de 360 mg administrados por inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces.

3.2 Dosis omitida

Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

3.3 Dosificación en Poblaciones Especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI **para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes menores de 18 años.**

Geriatría

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

Insuficiencia Renal o Hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se consideran necesarios los ajustes de la dosis (*véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Pacientes con sobrepeso

No se requiere un ajuste de dosis

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 5.1).

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad: para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

5.1 Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si experimentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

Tuberculosis

En los estudios clínicos de psoriasis de fase III, de los 72 sujetos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento de forma simultánea con SKYRIZI y profilaxis apropiada para la TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere una terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

5.2 Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas. **Si un paciente ha recibido una vacuna de organismos vivos (vírica 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 menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se espera que SKYRIZI sea metabolizado por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placa y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, artritis psoriásica y enfermedad de crohn, risankizumab no causa ni se ve afectado por interacciones farmacológicas (*véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando risankizumab se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 Embarazo

Los datos disponibles con el uso de SKYRIZI en mujeres embarazadas no son suficientes para informar sobre cualquier riesgo asociado al medicamento.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de risankizumab durante el embarazo.

Datos (en Animales y/o Humanos)

Se llevó a cabo un estudio reforzado de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal en monos cynomolgus. Monos cynomolgus en gestación recibieron dosis semanales por vía subcutánea de risankizumab a 5 o 50 mg/kg desde el día 20 de gestación hasta el parto, y tanto a las madres como a las crías se les realizó seguimiento durante 6 meses (180 días) después del parto. Estas dosis produjeron exposiciones de ≥ 70 veces la exposición clínica a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) para psoriasis y artritis psoriásica (150 mg SC). Para la enfermedad de Crohn, estas dosis produjeron exposiciones 10 veces superiores a las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y 39 veces más que las exposiciones clínicas para mantenimiento cuando se administraron 360 mg SC cada 8 semanas. No se observaron muertes y/o malformaciones fetales o de las crías relacionadas con el medicamento. No hubo efectos sobre el crecimiento y desarrollo de las crías, lo cual incluyó la evaluación de parámetros externos, viscerales, esqueléticos y neuroconductuales y de *endpoints* inmunotoxicológicos del desarrollo. En las crías, las concentraciones medias séricas aumentaron de forma dependiente de la dosis y fueron de aproximadamente 20%-90 % de las concentraciones maternas respectivas. La mayoría de los monos cynomolgus hembras adultas y todas las crías del grupo de tratamiento con risankizumab presentaron concentraciones séricas medibles de risankizumab hasta 91 días después del parto. La mayoría de las concentraciones séricas estuvieron por debajo de los niveles detectables a los 180 días luego del parto.

Mujeres en Edad Reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 20 semanas después de este.

7.2 Lactancia

No hay datos sobre la presencia de risankizumab en la leche humana o sobre los efectos en el lactante o la producción de leche. Aunque la IgG humana se secreta en la leche **materna 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.** Los datos publicados sugieren que los anticuerpos en la leche materna no entran a la circulación del neonato y del lactante en grandes cantidades. **Se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento con risankizumab tras considerar el beneficio**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

SKYRIZI no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir y operar máquinas o esta es insignificante.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas (desde un 13,0% en la psoriasis hasta un 15,6% en la enfermedad de Crohn).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (Tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10\ 000$).

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

Categoría por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Dermatofitosis ^b
	Poco frecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ^c
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis

^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis

^c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal

^d Incluye: fatiga, astenia

^e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Psoriasis

En todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a risankizumab, la tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año. La mayoría de los casos eran no graves y de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,7 eventos por cada 100 pacientes-año.

Enfermedad de Crohn

El perfil de reacciones adversas al medicamento observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI fue coherente con el observado en pacientes con psoriasis en placas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn con SKYRIZI.

La mayoría de las infecciones no fueron graves y tuvieron un grado de severidad de leve a moderado, y no provocaron la interrupción de SKYRIZI.

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83.3 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 117.7 eventos por cada 100 años-sujeto en placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3.4 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 16.7 eventos por cada 100 años-sujeto con el placebo.

El índice de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 57.7 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI, en comparación con 76.0 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI. El índice de infecciones graves fue de 6.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI en comparación con 5.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI.

9.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

Enfermedad de Crohn

En el caso de los sujetos tratados con SKYRIZI en las dosis recomendadas de inducción IV y de mantenimiento SC durante un máximo de 64 semanas en estudios clínicos con **Enfermedad de Crohn** (CD), se detectaron anticuerpos contra el fármaco emergentes del tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 3.4 % (2/58) y un 0 % (0/58) de los sujetos evaluados, respectivamente.

~~En todas las indicaciones,~~ Los anticuerpos contra risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

10. DROGADICCION Y DEPENDENCIA

Ninguna.

11. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se debe establecer un tratamiento sintomático de inmediato.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la interleuquina, código ATC: L04AC18

12.1 Mecanismo de Acción

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina interleucina 23 (IL-23), e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina de síntesis natural que está involucrada en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. La IL-23 apoya el desarrollo, mantenimiento y activación de las células Th17, lo que produce IL-17A, IL-17F e IL-22, así como otras citocinas proinflamatorias, y desempeña un papel clave en la aparición de enfermedades inflamatorias autoinmunes, como la psoriasis y la enfermedad de Crohn. La IL-23 aumenta en las lesiones cutáneas, en comparación con la piel sin lesiones de los pacientes con psoriasis en placa. La IL-23 aumenta en la mucosa colónica inflamada de los pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con la mucosa colónica de individuos sanos. Al bloquear la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Risankizumab no se une a la IL-12 humana, la cual comparte la subunidad p10 con la 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 dosis únicas de risankizumab. También se observaron reducciones del grosor epidérmico, de la infiltración de células inflamatorias y de la expresión de marcadores de enfermedad psoriásica en las lesiones psoriásicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

En un estudio de fase 2 en sujetos con enfermedad de Crohn, la expresión de genes asociados al eje IL-23/Th17 disminuyó en el tejido intestinal después de varias dosis de risankizumab. También se observaron reducciones en la calprotectina fecal (FCP), la proteína C reactiva (CRP) sérica y la IL-22 después de varias dosis en los estudios de inducción de fase 3 en pacientes con enfermedad de Crohn. Las disminuciones de FCP, CRP e IL-22 en suero se mantuvieron hasta la semana 52 del estudio de mantenimiento.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de risankizumab fue similar entre los sujetos con psoriasis en placa y artritis psoriásica.

Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos de la exposición proporcionales a la dosis en intervalos de dosis de 18 a 360 mg y de 0.25 a 1 mg/kg administradas por vía subcutánea y de 200 a 1800 mg y 0.01 a 5 mg/kg administradas por vía intravenosa.

Entre 3 y 14 días después de la dosificación de risankizumab por vía subcutánea, se alcanzó la concentración plasmática máxima con una biodisponibilidad absoluta estimada del 74 al 89 %. Con el esquema de dosificación en sujetos con psoriasis (150 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 12 semanas), los valores estimados del equilibrio dinámico máximo y de las concentraciones plasmáticas mínimas son 12 y 2 µg/mL, respectivamente.

En el caso de los sujetos con enfermedad de Crohn tratados con una dosis de inducción IV de 600 mg en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento SC de 360 mg en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces, se estima que las concentraciones plasmáticas medias máximas y mínimas son de 156 y 38.8 µg/ml, respectivamente, durante el período de inducción (semanas 8 a 12) y que las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en el estado estacionario son de 28.0 y 8.13 µg/ml, respectivamente, durante el período de mantenimiento (semanas 40 a 48).

Distribución

En un sujeto normal de 90 kg con psoriasis, el volumen de distribución en equilibrio (V_{ss}) fue de 11.2 L, lo que indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vasculares e intersticiales. En un sujeto típico de 70 kg con enfermedad de Crohn, el V_{EE} fue de 7.68 L.

Metabolismo

Los anticuerpos monoclonales terapéuticos de tipo IgG en general se degradan hasta convertirse en péptidos y aminoácidos pequeños mediante vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas. No se espera que risankizumab sea metabolizado por las enzimas del citocromo P450.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

Excreción

En los estudios fase III, la media del aclaramiento (CL) sistémico de risankizumab fue de 0.31 L/día y la vida media de eliminación terminal fue de 28 días para un sujeto normal de 90 kg con psoriasis. Para un sujeto típico de 70 kg con enfermedad de Crohn, el CL fue de 0.30 L/día y la vida media de eliminación terminal fue de 21 días.

Como anticuerpo monoclonal de tipo IgG1, no se espera que risankizumab sea filtrado en los riñones mediante filtración glomerular o se excrete como una molécula intacta en la orina.

Interacciones farmacológicas

Se realizó un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos con psoriasis en placa para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab sobre la farmacocinética de los sustratos de prueba sensibles de citocromo P450 (CYP). La exposición a cafeína (sustrato del CYP1A2), warfarina (sustrato del CYP2C9), omeprazol (sustrato del CYP2C19), metoprolol (sustrato del CYP2D6) y midazolam (sustrato del CYP3A) después del tratamiento con risankizumab fue similar a la exposición antes del tratamiento con risankizumab, lo que indica que no existen interacciones farmacológicas de relevancia clínica en estas enzimas.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la exposición a risankizumab no se vio afectada por la administración de medicamentos concomitantes que usaron algunos pacientes con psoriasis en placa durante los estudios clínicos. Se observó una ausencia similar de afectación con base en los análisis de farmacocinética poblacional en artritis psoriásica y enfermedad de Crohn (*véase INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS*).

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pediatría

No se ha establecido la farmacocinética de risankizumab en pacientes pediátricos menores de 16 años.

De los 1 574 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a risankizumab, 12 tenían entre 16 y 17 años. Las exposiciones a risankizumab en los pacientes de 16 a 17 años con enfermedad de Crohn fueron similares a las de los adultos. En función de los análisis de farmacocinética poblacional se observó que la edad no tiene ningún impacto significativo en las exposiciones de risankizumab

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

Geriatría

De los 2234 sujetos con psoriasis en placa expuestos a SKYRIZI, 243 tenían 65 años o más, y 24 pacientes, 75 años o más. De los 1574 sujetos con enfermedad de Crohn expuestos a SKYRIZI, 72 tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la exposición, seguridad y eficacia de risankizumab entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes que recibieron SKYRIZI (véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia Renal o Hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de risankizumab. Con base en los análisis de farmacocinética poblacional, los niveles de creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina y los marcadores de la función hepática (ALT/AST/bilirrubina) no tuvieron un efecto significativo sobre el aclaramiento de risankizumab en sujetos con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn.

Como anticuerpo monoclonal de tipo IgG1, risankizumab se elimina principalmente a través del catabolismo intracelular y no se espera que sea metabolizado en el hígado por las enzimas del citocromo P450 ni que se elimine por vía renal (véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Peso Corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de risankizumab aumentan a medida que el peso corporal aumenta. Sin embargo, no se observaron cambios clínicamente significativos en la eficacia y seguridad de risankizumab con el aumento del peso corporal; por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de la dosis con respecto al peso corporal.

Sexo o Raza

El sexo y la raza no tuvieron una influencia significativa sobre el aclaramiento de risankizumab en sujetos adultos con psoriasis en placa, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn. En estudios clínicos farmacocinéticos en voluntarios sanos, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a risankizumab en pacientes chinos o japoneses en comparación con sujetos caucásicos.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

independientemente de la terapia biológica previa.

Tabla 13- CRP (mg/L)				
— Punto basal	11.33	11.88	8.16	7.45
— Cambio medio en la semana 24	-0.20	-4.32*	0.25	-1.14

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

13.1 Enfermedad de Crohn

Se ha demostrado que SKYRIZI mejora los signos y síntomas, y la calidad de vida relacionada con la salud, como también disminuye la inflamación de la mucosa medida por endoscopia.

La eficacia y la seguridad de SKYRIZI se evaluaron en 1419 sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los sujetos inscritos tenían 16 años de edad o más con un Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) de 220 a 450, una frecuencia media de deposiciones diarias (SF) ≥ 4 o una puntuación promedio del dolor abdominal (APS) diario ≥ 2 , y una puntuación endoscópica simple para la Enfermedad de Crohn (CD) (SES-CD) ≥ 6 o ≥ 4 en el caso de enfermedad ileal aislada, excluyendo el componente de estrechamiento y confirmado por un revisor central.

Se realizaron dos estudios de inducción intravenosa de 12 semanas (ADVANCE y MOTIVATE), que incluyeron un período de extensión de 12 semanas para los sujetos que no lograron una respuesta clínica de SF/APS (≥ 30 % de disminución en la SF y/o ≥ 30 % de disminución en la APS y ninguno es peor que el valor inicial) en la semana 12. Después de ADVANCE y MOTIVATE, se realizó un estudio de mantenimiento de retiro aleatorizado por vía subcutánea (FORTIFY) de 52 semanas que enroló a sujetos con respuesta clínica de SF/APS al tratamiento de inducción IV, que representa al menos 64 semanas de tratamiento.

ADVANCE y MOTIVATE

En los estudios ADVANCE y MOTIVATE, se aleatorizó a los sujetos para recibir 600 mg de SKYRIZI IV (dosis recomendada), SKYRIZI 1200 mg IV o placebo, en las semanas 0, 4, y 8.

En ADVANCE, el 58 % (491/850) de los sujetos no tuvieron resultados satisfactorios o fueron intolerantes al tratamiento con una o más terapias biológicas (falla de terapia biológica previa), y el 42 % (359/850) no tuvo resultados satisfactorios o fue intolerante al tratamiento con terapia convencional, pero no a la terapia biológica (sin falla de terapia biológica previa). En ADVANCE, entre los sujetos sin falla de la terapia biológica previa, el 87 % (314/359) no habían recibido terapia biológica y el 13 % restante había recibido terapia biológica, pero nunca tuvieron una falla de terapia ni demostraron intolerancia. Todos los sujetos en el estudio MOTIVATE presentaron una falla en la terapia biológica previa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

La **variables** coprimarias fueron la remisión clínica basada en la SF y la APS (SF diaria promedio ≤ 2.8 y no peor que el valor inicial y la puntuación promedio diaria de AP ≤ 1 y no peor que el valor inicial) a la semana 12 y la respuesta endoscópica (disminución superior al 50 % en SES-CD con respecto al valor inicial o una disminución de, al menos, 2 puntos en el caso de los sujetos con un puntaje inicial de 4 y enfermedad ileal aislada) a la semana 12. En ambos estudios, una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI logró una remisión clínica en la semana 12 y una respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con el placebo (**Tabla 8**). La respuesta clínica mejorada de SF/APS y la remisión clínica fueron significativas desde el comienzo de la semana 4 en sujetos tratados con SKYRIZI y continuaron mejorando hasta la semana 12.

Tabla 8. Resultados de eficacia de ADVANCE y MOTIVATE

	ADVANCE		MOTIVATE	
	Placebo IV (N=175) %	SKYRIZI 600 mg IV (N=336) %	Placebo IV (N=187) %	SKYRIZI 600 mg IV (N=191) %
Remisión clínica a la semana 12^a	22 %	43 % ^b	19 %	35 % ^c
Respuesta endoscópica a la semana 12^a	12 %	40 % ^b	11 %	29 % ^b
Respuesta clínica mejorada de SF/APS en la semana 4	31 %	46 % ^c	32 %	45 % ^d
Respuesta clínica mejorada de SF/APS en la semana 12	42 %	63 % ^b	39 %	62 % ^b
Remisión endoscópica a la semana 12	9 %	24 % ^b	4 %	19 % ^b
^a Criterios de valoración coprimarios ^b Estadísticamente significativo bajo comparación controlada por multiplicidad para SKYRIZI frente a placebo ($p < 0.001$) ^c Estadísticamente significativo bajo comparación controlada por multiplicidad para SKYRIZI frente a placebo ($p \leq 0.01$) ^d p nominal ≤ 0.01 SKYRIZI frente a placebo				

En la semana 12, una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI logró una disminución de, al menos, 100 puntos en el índice CDAI inicial en comparación con el placebo (ADVANCE, SKYRIZI = 60 %, placebo = 37 %, $p < 0.001$; MOTIVATE, SKYRIZI = 60 %, placebo = 30 %, $p < 0.001$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

En la semana 12, una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI logró una respuesta clínica mejorada de SF/APS y una respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con el placebo (ADVANCE, SKYRIZI = 31 %, placebo = 8 %, $p < 0.001$; MOTIVATE, SKYRIZI = 21 %, placebo = 7 %, $p < 0.001$).

Hospitalizaciones relacionadas con la CD

Las tasas de hospitalizaciones relacionadas con la CD hasta la semana 12 fueron menores en sujetos tratados con SKYRIZI en comparación con el placebo (ADVANCE, SKYRIZI= 3 %, placebo=12 %, $p < 0.001$; MOTIVATE, SKYRIZI = 3 %, placebo = 11 %, $p \leq 0.01$).

En ADVANCE, los sujetos tratados con SKYRIZI que presentaron falla de terapia biológica previa y los sujetos sin falla de terapia biológica previa lograron remisión clínica y respuesta endoscópica a tasas más altas que los sujetos que recibieron placebo (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de eficacia en la semana 12 en sujetos con falla de terapia biológica previa y sujetos sin falla de terapia biológica previa en ADVANCE

	ADVANCE	
	Placebo IV	600 mg de SKYRIZI
Remisión clínica		
Falla de terapia biológica previa	23 % (N=97)	41 % (N=195)
Sin falla de terapia biológica previa	21 % (N=78)	48 % (N=141)
Respuesta endoscópica		
Falla de terapia biológica previa	11 % (N=97)	33 % (N=195)
Sin falla de terapia biológica previa	13 % (N=78)	50 % (N=141)

En ADVANCE, una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI con o sin falla de terapia biológica previa alcanzó un CDAI < 150 en comparación con el placebo (con falla de terapia biológica previa, SKYRIZI = 42 %, placebo = 26 %; sin falla de terapia biológica previa, SKYRIZI = 49 %, placebo = 23 %).

FORTIFY

En el estudio de mantenimiento FORTIFY, se evaluó a 462 sujetos con respuesta clínica de SF/APS a 12 semanas de tratamiento de inducción IV de SKYRIZI en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Se aleatorizó a los sujetos para continuar recibiendo un régimen de mantenimiento de 360 mg SC de SKYRIZI (dosis recomendada), o 180 mg SC de SKYRIZI cada 8 semanas, o para retirarse de la inducción de SKYRIZI y recibir placebo SC cada 8 semanas durante hasta 52 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

Las variables co-primarias fueron la remisión clínica en la semana 52 y la respuesta endoscópica en la semana 52. También se midieron **las variables** co-primarias en sujetos con y sin falla de terapia biológica previa (Tabla 10).

Las variables secundarias medidas en la semana 52 incluyeron una respuesta clínica mejorada de SF/APS, mantenimiento de la remisión clínica (remisión clínica en la semana 52 en sujetos con remisión clínica en la semana 0), cicatrización de la mucosa, remisión endoscópica, remisión profunda (remisión clínica y remisión endoscópica) y CDAI <150.

Tabla 10. Resultados de eficacia en FORTIFY en la semana 52 (64 semanas desde el inicio de la dosis de inducción de SKYRIZI)

	FORTIFY	
	Inducción de SKYRIZI IV/Placebo SC ^g (N=164) %	Inducción IV de SKYRIZI/SKYRIZI 360 mg SC (N=141) %
Remisión clínica^a	40 %	52 % ^b
Falla de terapia biológica previa	34 % (N=123)	48 % (N=102)
Sin falla de terapia biológica previa	56 % (N=41)	62 % (N=39)
Respuesta endoscópica^a	22 %	47 % ^c
Falla de terapia biológica previa	20 % (N=123)	44 % (N=102)
Sin falla de terapia biológica	27 % (N=41)	54 % (N=39)
Respuesta clínica mejorada de SF/APS	49 %	59 % ^f
Mantenimiento de la remisión clínica	51% (N = 91)	69% (N = 72) ^e
Remisión endoscópica	13 %	39 % ^d
Cicatrización de la mucosa	10 % (N=162)	31 % (N=141) ^d
^a Criterios de valoración coprimarios. ^b Estadísticamente significativo bajo comparación controlada por multiplicidad para SKYRIZI frente a placebo (p ≤0.01) ^c Estadísticamente significativo bajo comparación controlada por multiplicidad para SKYRIZI frente a placebo (p <0.001) ^d Comparación nominal p <0.001 de SKYRIZI frente a placebo. ^e Comparación nominal p ≤0.01 de SKYRIZI frente a placebo. ^f Comparación nominal p ≤0.05 de SKYRIZI frente a placebo. ^g El grupo de solo inducción consistió en sujetos que alcanzaron una respuesta clínica al tratamiento de inducción de SKYRIZI y fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo en el estudio de mantenimiento (FORTIFY).		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

Se observó una remisión profunda en la semana 52 a tasas más altas en los sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI SC en comparación con los sujetos que recibieron SKYRIZI IV/placebo SC (28 % frente al 10 %, respectivamente, $p < 0.001$).

En la semana 52, una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI SC alcanzó el CDAI < 150 en comparación con SKYRIZI IV/placebo SC (52 % frente al 41 %, respectivamente, $p \leq 0.01$). Una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI SC logró una disminución de, al menos, 100 puntos en el puntaje inicial del índice CDAI en comparación con los sujetos tratados con SKYRIZI IV/placebo SC (62 % frente al 48 %, respectivamente, $p \leq 0.01$).

Noventa y un sujetos que no presentaron una respuesta clínica de SF/APS 12 semanas después de la inducción de SKYRIZI en los estudios ADVANCE y MOTIVATE recibieron una dosis subcutánea de 360 mg de SKYRIZI en las semanas 12 y 20. De estos sujetos, el 64 % (58/91) logró una respuesta clínica de SF/APS en la semana 24; 33 de los sujetos que lograron una respuesta clínica de SF/APS se enrolaron en FORTIFY y siguieron recibiendo SKYRIZI 360 mg SC cada 8 semanas hasta 52 semanas. Entre estos sujetos, el 55 % (18/33) alcanzó la remisión clínica y el 45 % (15/33) logró la respuesta endoscópica en la semana 52.

Durante FORTIFY, 30 sujetos tuvieron pérdida de respuesta al tratamiento con SKYRIZI 360 mg SC y recibieron tratamiento de rescate con SKYRIZI (1200 mg IV de dosis única, seguido de 360 mg SC cada 8 semanas). De estos sujetos, el 57 % (17/30) logró una respuesta clínica de SF/APS en la semana 52. Además, el 20 % (6/30) y el 34 % (10/29) de los sujetos lograron remisión clínica y respuesta endoscópica en la semana 52, respectivamente.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), la Encuesta de salud del formulario corto de 36 ítems (SF-36) y el Cuestionario europeo de la calidad de vida de 5 dimensiones (EQ-5D). La mejora en la fatiga se evaluó mediante la escala de Evaluación funcional de terapia de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-Fatiga).

En la semana 12 de ADVANCE y MOTIVATE, los sujetos tratados con SKYRIZI lograron mejoras clínicamente significativas en relación con el punto de referencia inicial en el puntaje total de IBDQ, todas las puntuaciones de dominio de IBDQ (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social), puntuación de resumen del componente físico y mental de SF-36, EQ-5D VAS y FACIT-Fatiga en comparación con el placebo.

Los sujetos tratados con SKYRIZI experimentaron mayores mejoras en la productividad laboral en comparación con los que recibieron placebo, según lo evaluado por el Cuestionario sobre productividad laboral y deterioro de las actividades: enfermedad de Crohn (WPAI-CD) en la semana 12. Específicamente, se demostraron mayores reducciones en la discapacidad mientras se trabaja, deterioro general del trabajo y deterioro de la actividad en MOTIVATE; y se demostró una mayor reducción en la discapacidad de la actividad en ADVANCE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

En comparación con el placebo, los sujetos tratados con SKYRIZI lograron mejoras clínicamente significativas desde el inicio en los síntomas relacionados con la enfermedad de Crohn y el impacto en el sueño, según lo evaluado por el cuestionario de gravedad de síntomas (CSS) de la enfermedad de Crohn en la semana 12. Estas mejoras se mantuvieron en los sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI SC en FORTIFY hasta la semana 52.

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos con base en los estudios de toxicidad con dosis repetidas, incluidas las evaluaciones farmacológicas de seguridad y un estudio mejorado de toxicidad para el desarrollo prenatal y postnatal en monos cynomolgus con dosis de hasta 50 mg/kg/semana, que producen exposiciones ≥ 70 veces las exposiciones clínicas con la dosis máxima recomendada en humanos MRHD para la psoriasis y artritis psoriásica (150 mg SC). Para la enfermedad de Crohn, estas dosis produjeron exposiciones 10 veces superiores a las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y 39 veces más que las exposiciones clínicas para mantenimiento cuando se administraron 360 mg SC cada 8 semanas.

14.1 Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con SKYRIZI. En un estudio de toxicología para la enfermedad de Crohn, estas dosis en el estudio de toxicología crónica de 26 semanas en monos cynomolgus produjeron exposiciones 7 veces mayores que las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y 28 veces mayores que las exposiciones clínicas para mantenimiento cuando se administraron 360 mg SC cada 8 semanas.

14.2 Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagénesis con SKYRIZI.

14.3 Alteración de la Fertilidad

Los estudios en monos cynomolgus con dosis de hasta 50 mg/kg/semana (aproximadamente 70 veces las exposiciones clínicas con la MRHD para la psoriasis y la artritis psoriásica, y 7 y 28 veces las exposiciones clínicas durante la inducción y el mantenimiento, respectivamente, en la enfermedad de Crohn) de SKYRIZI no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de toxicología con dosis repetidas de 26 semanas, la evaluación histopatológica de los órganos reproductivos de los monos cynomolgus tanto machos como hembras no mostró hallazgos perjudiciales. En un estudio de dosis repetidas de 26 semanas hecho en monos cynomolgus machos sexualmente maduros, no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad masculina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL

14.4 Toxicología y/o farmacología animal

En un estudio de toxicología para la enfermedad de Crohn, estas dosis en el estudio crónico de 26 semanas en monos produjeron exposiciones 7 veces mayores que las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y 28 veces mayores que las exposiciones clínicas para mantenimiento cuando se administraron 360 mg SC cada 8 semanas.

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

15.1 Descripción

Risankizumab, un bloqueador de la interleucina-23, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1). Risankizumab es producido en una línea celular de mamífero, usando tecnología de ADN recombinante.

Inyección subcutánea

Cada cartucho prellenado de 360 mg/2.4 ml contiene 360 mg de risankizumab en solución de 2.4 mL. La solución es de incolora a amarilla y de transparente a ligeramente opalescente.

La solución puede contener algunas partículas translúcidas a blancas relacionadas con el producto. SKYRIZI no se debe usar si la solución está turbia o descolorida o contiene partículas grandes.

Infusión intravenosa

Cada vial de dosis única de 600 mg/10.0 mL contiene 600 mg en una solución de 10.0 mL. La solución es de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente.

15.2 Lista de Excipientes

Cada cartucho prellenado de 360 mg/2.4 mL de SKYRIZI contiene ácido acético (0.130 mg), polisorbato 20 (0.48 mg), acetato de sodio trihidrato (2.98 mg), trehalosa dihidrato (168 mg) y agua para inyección.

Cada vial de dosis única de 600 mg/10 mL de SKYRIZI contiene ácido acético (0.54 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato de sodio trihidrato (12.4 mg), trehalosa dihidrato (700 mg) y agua para inyección.

15.3 Información sobre Determinados excipientes

SKYRIZI 360 mg/2.4 mL contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 360 mg, es decir, esencialmente no tiene sodio.

SKYRIZI 600 mg/10.0 mL contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 600 mg, es decir, esencialmente no tiene sodio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

15.4 Consideraciones generales para la administración

- SKYRIZI está pensado para su uso bajo la guía y supervisión de un profesional de la salud.
- Inspeccione visualmente la presencia de material particulado y cambio de color en SKYRIZI antes de la administración.
- SKYRIZI 360 mg/2.4 mL es una solución entre incolora y amarilla, y de transparente a ligeramente opalescente. SKYRIZI ~~75 mg/0.83 mL~~ y 600 mg/10 mL es una solución entre incolora y ligeramente amarilla, y transparente a ligeramente opalescente.
- La solución puede contener algunas partículas entre translúcidas y blancas. No utilice la solución si contiene partículas grandes o se ve turbia o con cambios de color.
- SKYRIZI se debe mantener protegido de la luz en el empaque original, en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). El medicamento no debe congelarse en ningún momento.
- Debe desecharse después de su uso. No se debe reutilizar.

15.5 Instrucciones de preparación y administración (Enfermedad de Crohn)Régimen de dosis de inducción intravenosa:

1. Un profesional de la salud debe preparar SKYRIZI mediante una técnica aséptica.
2. Antes de la administración, se debe diluir SKYRIZI para administración intravenosa en una bolsa de infusión intravenosa o un frasco de vidrio que contenga dextrosa al

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

5 % en agua (D5W) (600 mg/10 mL en 100 mL, o 250 mL, o 500 mL) hasta una concentración final del medicamento de aproximadamente 1.2 mg/mL a 6 mg/mL.

3. La solución en el vial y las diluciones no se deben agitar.
4. Antes del inicio de la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión o del frasco de vidrio debe estar a temperatura ambiente.
5. Infunda la solución diluida durante un período de, al menos, una hora. La infusión se debe administrar por completo dentro de las 8 horas posteriores a la dilución en la bolsa de infusión.
6. La solución del vial de SKYRIZI no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.
7. Cada vial es para un solo uso, y cualquier medicamento o material de desecho no utilizado debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Almacenamiento de la solución diluida:

La **per**fusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida de SKYRIZI puede almacenarse (protegida de la luz) durante un máximo de 20 horas a entre 2°C y 8°C (36 °F y 46 °F). Posteriormente, la solución diluida de SKYRIZI puede almacenarse (protegida de la luz solar directa e indirecta) durante **4** horas a temperatura ambiente después de la dilución (tiempo acumulado después de la preparación, incluido el período de almacenamiento e infusión). No la congele.

Régimen de dosis de mantenimiento subcutánea:

- Administre por vía subcutánea el cartucho prellenado de SKYRIZI con el inyector corporal.
- No inyecte en áreas en donde la piel está sensible, golpeada, eritematosa, indurada o afectada por cualquier lesión.
- Los pacientes pueden autoinyectarse SKYRIZI utilizando el cartucho prellenado con el inyector corporal después de recibir capacitación sobre las técnicas de inyección subcutánea. Proporcione una capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores sobre la técnica de inyección subcutánea de SKYRIZI.
- Antes de utilizar el cartucho prellenado con el inyector corporal, retire la caja del refrigerador y deje que alcance la temperatura ambiente, lejos de la luz directa del sol

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI SOLUCION INYECTABLE 360mg/2,4 mL**

(de 45 a 90 minutos) sin retirar el inyector corporal ni el cartucho prellenado de la caja de cartón.

- Si se omite una dosis, administre la dosis lo antes posible. Luego de eso, reanude la dosificación a la hora programada habitual.
- Las “instrucciones de uso” de SKYRIZI contienen indicaciones más detalladas sobre la preparación y administración de SKYRIZI. Indique al paciente que lea las “instrucciones de uso” antes de la administración.

15.7 Almacenamiento

Almacenar en un refrigerador entre 2°C y 8°C (36 °F a 46 °F). No congelar. Mantener en el embalaje externo para proteger de la luz.

15.8 Presentación

SKYRIZI se suministra como solución inyectable en un cartucho prellenado con un inyector corporal.

- Cartucho prellenado de SKYRIZI de 360 mg/2.4 mL: Cada caja contiene **X** cartucho prellenado con 1 inyector corporal.

SKYRIZI se suministra como concentrado para solución para infusión en un vial de dosis única.

- Vial de SKYRIZI 600 mg/10.0 mL: Cada caja contiene **X** vial.