

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
SKYRIZI**

**SOLUCIÓN INYECTABLE 360 mg/2,4 mL (risankizumab)
CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 600 mg/10 mL (risankizumab)**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

SKYRIZI SOLUCIÓN INYECTABLE 360 mg/2,4 mL

SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 600 mg/10 mL

1.1 Nombre genérico

Risankizumab

1.2 Nombre comercial

SKYRIZI

1.3 Composición cualitativa y cuantitativa

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

Cada vial contiene 600 mg de risankizumab en 10,0 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.

2.2 Colitis Ulcerosa

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa 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.

Colitis Ulcerosa

La dosis recomendada es de 1200 mg administrada por perfusión intravenosa (IV) en la semana 0, 4 y 8, seguida de 180 mg o 360 mg administrados por inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

3.2 Dosis omitida

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

3.3 Dosificación en Poblaciones EspecialesPediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa 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 Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con el uso de SKYRIZI. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SKYRIZI e iniciar el tratamiento apropiado.

5.2 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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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.

5.3 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.

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, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, 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.

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. Para colitis ulcerosa, estas dosis produjeron exposiciones 5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

veces superiores a las exposiciones clínicas durante la inducción a una dosis de 1200 mg por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas, y 65 o 32 veces superiores a las exposiciones clínicas durante el mantenimiento cuando se administraron 180 mg o 360 mg por vía subcutánea (SC), respectivamente, 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 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 ($< 1/10\ 000$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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, malestar.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Psoriasis

Infecciones

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Colitis Ulcerosa

El perfil de reacciones adversas observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con SKYRIZI fue consistente con el perfil de reacciones adversas observado en pacientes con otras indicaciones. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los estudios de SKYRIZI para colitis ulcerosa.

La mayoría de las infecciones fueron no serias y de gravedad leve a moderada, y no llevaron a la discontinuación de SKYRIZI.

La tasa de infecciones en los datos agrupados del estudio de inducción de 12 semanas fue de 77,5 eventos por 100 años-paciente en sujetos tratados con SKYRIZI 1200 mg IV, comparado con 75,4 eventos por 100 pacientes-año en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves fue de 2,9 eventos por 100 pacientes-año en los tratados con SKYRIZI 1200 mg IV, frente a 5,1 eventos por 100 pacientes-año en el grupo placebo.

La tasa de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 67,4 eventos por 100 pacientes-año en sujetos tratados con SKYRIZI 180 mg SC y de 56,5 eventos por 100 pacientes-año en sujetos tratados con SKYRIZI 360 mg SC después de la inducción de SKYRIZI, comparado con 64,6 eventos por 100 pacientes-año en sujetos que recibieron placebo después de la inducción de SKYRIZI. La tasa de infecciones graves fue de 1,1 eventos por 100 pacientes-año en sujetos tratados con SKYRIZI 180 mg SC y de 0,6 eventos por 100 pacientes-año en sujetos tratados con SKYRIZI 360 mg SC después de la inducción, comparado con 2,3 eventos por 100 pacientes-año en quienes recibieron placebo después de la inducción.

9.2 Experiencia Post Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de SKYRIZI. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: eccema, erupción cutánea y urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica

9.3 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.

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.

Colitis Ulcerosa

Para los sujetos tratados con SKYRIZI en las dosis recomendadas de inducción intravenosa (IV) y mantenimiento subcutáneo (SC) (180 mg o 360 mg) durante hasta 64 semanas en los ensayos clínicos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

colitis ulcerosa, se detectaron anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento y anticuerpos neutralizantes en el 8,9% (8/90) y 6,7% (6/90) para la dosis SC de 180 mg, o 4,4% (4/91) y 2,2% (2/91) para la dosis SC de 360 mg de los sujetos evaluados, respectivamente.

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

10. DROGADICCIÓN 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

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, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. 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 y colitis ulcerosa 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.

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.

En un estudio de fase 2b/3 en sujetos con colitis ulcerosa, se observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante desde el inicio en los biomarcadores inflamatorios FCP y CRP, así como en el biomarcador asociado a la vía de IL-23, la IL-22 sérica, en la semana 12 del estudio de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

inducción. Las disminuciones en FCP, CRP y la IL-22 sérica 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 y entre sujetos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

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).

En pacientes con colitis ulcerosa tratados con una dosis de inducción de 1200 mg por vía intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de 180 mg o 360 mg por vía subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas posteriormente, se estima que las concentraciones máximas medianas pico y valle son de 350 y 87,7 µg/mL, respectivamente, durante el período de inducción (semanas 8-12). Para el período de mantenimiento (semanas 40-48), se estima que las concentraciones medianas pico y valle en estado estacionario son de 19,6 y 4,64 µg/mL para la dosis de 180 mg SC, y de 39,2 y 9,29 µg/mL para la dosis de 360 mg SC, respectivamente.

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.

Excreción

El 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Interacciones farmacológicas

Se realizó un estudio de interacciones farmacológicas en sujetos con psoriasis en placa, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa 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, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (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 1574 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.

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. De los 1512 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a SKYRIZI, 103 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, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. 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

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 (CAI) 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 ($\geq 30\%$ de disminución en la SF y/o $\geq 30\%$ 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.

Las variables coprimarias fueron la remisión clínica basada en la SF y la APS (SF diaria promedio $\leq 2,8$ 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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 $\leq 0,01$ 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%, $p < 0,001$). 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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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.

Las variables coprimarias fueron la remisión clínica en la semana 52 y la respuesta endoscópica en la semana 52. También se midieron las variables coprimarias 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 ($p \leq 0,01$)
^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 $p \leq 0,01$ de SKYRIZI frente a placebo.
^f Comparación nominal $p \leq 0,05$ 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 CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

13.2 Colitis ulcerosa

SKYRIZI ha demostrado mejorar los signos y síntomas, así como la calidad de vida relacionada con la salud, además de disminuir la inflamación mucosal según lo medido por endoscopia.

La eficacia y seguridad de SKYRIZI se evaluó en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severamente activa en dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los participantes incluidos tenían entre ≥ 18 y ≤ 80 años de edad, con una Puntuación Mayo modificada (mMS) de 5 a 9 (utilizando el sistema de puntuación Mayo, excluyendo la Evaluación Global del Médico), y un subíndice endoscópico (ES) de 2 o 3 en la endoscopia de selección, confirmado por revisión central.

El estudio de inducción intravenosa de 12 semanas (INSPIRE) incluyó un período de extensión de 12 semanas para los sujetos que no lograron una respuesta clínica [definida como una disminución respecto al valor inicial en la mMS ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$, y una disminución en el subíndice de sangrado rectal (RBS) ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1] en la semana 12. INSPIRE fue seguido por un estudio de retiro aleatorizado de tratamiento de mantenimiento subcutáneo de 52 semanas (COMMAND) que incluyó a pacientes con respuesta clínica tras 12 semanas de inducción intravenosa con SKYRIZI, representando al menos 64 semanas de tratamiento.

INSPIRE

En el estudio INSPIRE, 975 pacientes fueron aleatorizados y recibieron ya sea SKYRIZI 1200 mg o placebo en la semana 0, semana 4 y semana 8.

En INSPIRE, el 52% (503/975) de los pacientes había fracasado (respuesta inadecuada o intolerancia) a una o más terapias avanzadas. De estos 503 pacientes, 488 (97%) fallaron terapias biológicas y 90 (18%) fallaron inhibidores de JAK.

A los participantes del estudio se les permitió utilizar una dosis estable de corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente), inmunomoduladores y aminosalicilatos. En la evaluación basal del estudio INSPIRE, el 36% de los pacientes recibía corticosteroides, el 17% inmunomoduladores y el 73% aminosalicilatos. La actividad de la enfermedad era moderada (mMS ≤ 7) en el 58% de los pacientes y severa (mMS >7) en el 42% de los pacientes.

En INSPIRE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con SKYRIZI alcanzó el criterio principal de remisión clínica según la mMS [definida como subíndice de frecuencia de deposiciones (SFS) ≤ 1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0 y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad] en la semana 12, en comparación con placebo (Tabla 12). Los resultados del criterio principal y de los criterios secundarios clave se encuentran en la Tabla 12.

Tabla 11. Resultados de eficacia INSPIRE Semana 12

Variable	Placebo IV (N=325) %	Risankizumab 1200 mg IV (N=650) %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
Actividad de la enfermedad y síntomas de la CU			
Remisión clínica^{ab}	6%	20%	14% ^f [10%, 18%]
Con fracaso a terapia avanzada	4% (N=170)	11% (N=333)	7% [3%, 12%]
Sin fracaso a terapia avanzada	8% (N=155)	30% (N=317)	21% [15%, 28%]
Respuesta clínica^c	36%	64%	29% ^f [22%, 35%]

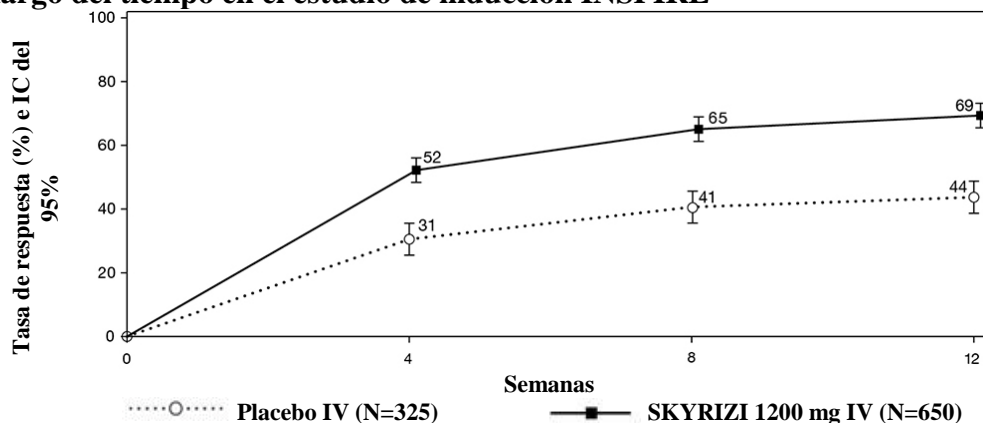
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Con fracaso a terapia avanzada	31% (N=170)	55% (N=333)	24% [15%, 33%]
Sin fracaso a terapia avanzada	41% (N=155)	74% (N=317)	33% [24%, 42%]
Endoscopic and Histologic Assessment Evaluación endoscópica e histológica			
Curación mucosa^d	12%	37%	24% ^f [19%, 29%]
Con fracaso a terapia avanzada	10% (N=170)	26% (N=333)	16% [9%, 22%]
Sin fracaso a terapia avanzada	14% (N=155)	48% (N=317)	33% [26%, 41%]
Curación mucosa histológica-endoscópica (HEMI)^e	8%	24%	17% ^f [12%, 21%]
Con fracaso a terapia avanzada	7% (N=170)	16% (N=333)	9% [3%, 14%]
Sin fracaso a terapia avanzada	8% (N=155)	33% (N=317)	25% [18%, 32%]
^a Variable primaria ^b Remisión clínica según el índice de mMS: SFS ≤ 1 , y no mayor que el valor basal, RBS= 0, y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad. ^c Respuesta clínica según el índice de mMS: una disminución con respecto al valor basal ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$, y una disminución en la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1 ^d ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad. ^e ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad y una puntuación en la escala de Geboes $\leq 3,1$ (lo que indica una infiltración de neutrófilos $<5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas, ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). ^f p $< 0,00001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95%)			

Actividad clínica de la enfermedad y síntomas

El puntaje Mayo adaptado parcial (paMS) se compone de SFS y RBS. Se define la respuesta clínica según paMS como una disminución de ≥ 1 punto y $\geq 30\%$ desde el valor basal y una disminución en RBS de ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1 . Los resultados de la respuesta clínica según paMS a lo largo del tiempo en INSPIRE se muestran en la Figura 4. El inicio de la eficacia fue rápido, con una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI logrando respuesta clínica tan pronto como en la semana 4 en comparación con placebo (52% vs 31%, respectivamente, p $< 0,00001$).

Figura 4. Proporción de pacientes que alcanzó una respuesta clínica según el índice de paMS a lo largo del tiempo en el estudio de inducción INSPIRE



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con SKYRIZI en comparación con placebo no presentaron dolor abdominal (36% vs 26%, respectivamente, $p < 0,01$) ni urgencia intestinal (44% vs 28%, respectivamente, $p < 0,00001$) en la semana 12.

Otros síntomas de la CU

El número de episodios de incontinencia fecal por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los sujetos tratados con SKYRIZI en comparación con placebo en la semana 12 (cambio desde el valor basal con SKYRIZI = -3,8, placebo = -2,2, $p = 0,00003$).

La proporción de sujetos que no presentaron evacuaciones nocturnas fue significativamente mayor en los tratados con SKYRIZI en comparación con placebo en la semana 12 (67% vs 43%, respectivamente, $p < 0,00001$).

La proporción de sujetos que no presentaron tenesmo fue significativamente mayor en los tratados con SKYRIZI en comparación con placebo en la semana 12 (49% vs 30%, respectivamente, $p < 0,00001$). El número de días con interrupción del sueño debido a síntomas de CU por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los sujetos tratados con SKYRIZI en comparación con placebo en la semana 12 (cambio desde el valor basal con SKYRIZI = -2,5, placebo = -1,5, $p < 0,00001$).

Hospitalizaciones relacionadas con la CU

Las tasas de hospitalizaciones relacionadas con la CU hasta la semana 12 fueron significativamente más bajas en los sujetos tratados con SKYRIZI en comparación con placebo (1% vs 6%, respectivamente, $p < 0,00001$).

Tratamiento extendido en no respondedores a la semana 12

Un total de 141 sujetos que no demostraron respuesta clínica en la semana 12 de la inducción con SKYRIZI en INSPIRE recibieron una dosis subcutánea de 180 mg o 360 mg de SKYRIZI en la semana 12 y la semana 20. De los 71 sujetos que recibieron 180 mg SC de SKYRIZI y de los 70 sujetos que recibieron 360 mg SC de SKYRIZI, el 56% y el 57% lograron respuesta clínica en la semana 24, respectivamente.

COMMAND

El estudio de mantenimiento COMMAND evaluó a 548 sujetos con respuesta clínica después de 12 semanas de tratamiento de inducción con SKYRIZI IV en el estudio INSPIRE. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir un régimen de mantenimiento con SKYRIZI 180 mg SC o 360 mg SC cada 8 semanas, o para retirarse del tratamiento.

Inducción con SKYRIZI y administración de placebo SC cada 8 semanas durante hasta 52 semanas.

En el estudio COMMAND, el 75% (411/548) de los sujetos había fracasado (respuesta inadecuada o intolerancia) a una o más terapias avanzadas antes del valor basal de inducción. De estos 411 sujetos, 407 (99%) habían fallado a biológicos y 78 (19%) a inhibidores de JAK.

En COMMAND, una proporción significativamente mayor de estos 548 sujetos tratados con SKYRIZI 180 mg SC o SKYRIZI 360 mg SC alcanzó el criterio de valoración principal de remisión clínica según mMS en la semana 52 en comparación con placebo (ver Tabla 13). Los resultados del criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios clave se presentan en la Tabla 13.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Table 12. Resultados de eficacia en COMMAND en la semana 52 (64 semanas desde el inicio de la dosis de inducción)

Variable	Inducción con SKYRIZI IV/ Placebo SC ⁺ (N=183)%	Inducción con SKYRIZI IV/ SKYRIZI 180 mg SC (N=179)%	Inducción con SKYRIZI IV/ SKYRIZI 360 mg SC (N=186)%	Diferencia entre tratamientos (95% CI) ⁺⁺	
				Inducción con SKYRIZI IV/ SKYRIZI 180 mg SC	Inducción con SKYRIZI IV/ SKYRIZI 360 mg SC
Actividad de la enfermedad y síntomas de la CU					
Remisión clínica^{ab}	25%	40%	38%	16% ^h [7%, 25%]	14% ^h [5%, 23%]
Con fracaso a terapia avanzada	23% (N=138)	37% (N=134)	29% (N=139)	13% [3%, 24%]	6% [-4%, 17%]
Sin fracaso a terapia avanzada	31% (N=45)	51% (N=45)	62% (N=47)	20% [-0%, 40%]	31% [11%, 50%]
Mantenimiento de la remisión clínica^c	40% (N=53)	70% (N=44)	50% (N=40)	29% ^h [10%, 48%]	13% ⁱ [-8%, 33%]
Con fracaso a terapia avanzada	37% (N=35)	65% (N=26)	44% (N=25)	28% [4%, 53%]	7% [-18%, 32%]
Sin fracaso a terapia avanzada	44% (N=18)	77% (N=18)	60% (N=15)	33% [3%, 63%]	16% [-18%, 49%]
Remisión clínica sin corticosteroides^d	25%	40%	37%	16% ^h [7%, 25%]	14% ^h [5%, 23%]
Con fracaso a terapia avanzada	23% (N=138)	36% (N=134)	29% (N=139)	13% [2%, 23%]	6% [-4%, 17%]
Sin fracaso a terapia avanzada	31% (N=45)	51% (N=45)	60% (N=47)	20% [-0%, 40%]	28% [9%, 48%]
Respuesta clínica^e	52%	68%	62%	17% ⁱ [8%, 27%]	11% ⁱ [2%, 21%]
Con fracaso a terapia avanzada	46% (N=138)	63% (N=134)	57% (N=139)	18% [6%, 29%]	11% [-1%, 23%]
Sin fracaso a terapia avanzada	71% (N=45)	82% (N=45)	79% (N=47)	11% [-6%, 28%]	8% [-10%, 25%]
Evaluación endoscópica e histológica					
Curación de la mucosa^f	32%	51%	48%	20% ^h [11%, 30%]	17% ^h [8%, 27%]
Con fracaso a terapia avanzada	30% (N=138)	48% (N=134)	39% (N=139)	17% [6%, 29%]	8% [-3%, 20%]
Sin fracaso a terapia avanzada	36% (N=45)	60% (N=45)	76% (N=47)	24% [4%, 44%]	41% [22%, 59%]
Curación de la mucosa histológica-endoscópica (HEMI)^g	23%	43%	42%	20% ^h [11%, 29%]	20% ^h [11%, 29%]
Con fracaso a terapia avanzada	22% (N=138)	39% (N=134)	33% (N=139)	17% [6%, 28%]	11% ^k [1%, 22%]
Sin fracaso a terapia avanzada	29% (N=45)	55% (N=45)	69% (N=47)	26% [6%, 46%]	40% [22%, 59%]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

⁺ El grupo de solo inducción consistió en sujetos que lograron una respuesta clínica a la terapia de inducción con SKYRIZI y fueron aleatorizados para recibir placebo en el estudio de mantenimiento (COMMAND).

⁺⁺ Diferencia ajustada para la diferencia general del tratamiento. a Criterio de valoración principal

^b Remisión clínica por mMS: SFS ≤ 1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0 y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad

^c Remisión clínica por mMS en la semana 52 entre los sujetos que alcanzaron la remisión clínica al final del tratamiento de inducción

^d Remisión clínica por mMS en la semana 52 y sin corticosteroides durante ≥ 90 días

^e Respuesta clínica por mMS: disminución desde el valor inicial ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$, y una disminución en RBS ≥ 1 o un RBS absoluto ≤ 1

^f ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad

^g ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad y puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (lo que indica infiltración de neutrófilos en $<5\%$ de las criptas, sin destrucción de criptas ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación)

^h Estadísticamente significativo bajo control de multiplicidad para Comparación de SKYRIZI frente a placebo ($p \leq 0,01$).

ⁱ p nominal $\leq 0,01$ Comparación de SKYRIZI frente a placebo

^j $p = 0,2234$

^k p nominal $\leq 0,05$ Comparación de SKYRIZI frente a placebo

Actividad clínica de la enfermedad y síntomas:

Una proporción significativamente mayor de sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI 180 mg SC en comparación con SKYRIZI IV/placebo no presentaron dolor abdominal (47% vs 30%, respectivamente, $p < 0,001$) ni urgencia intestinal (54% vs 31%, respectivamente, $p < 0,00001$) en la semana 52. Una mayor proporción de sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI 360 mg SC en comparación con SKYRIZI IV/placebo no presentaron urgencia intestinal (49% vs 31%, $p < 0,001$) en la semana 52, y una proporción numéricamente mayor de sujetos no presentaron dolor abdominal en comparación con SKYRIZI IV/placebo (38% vs 30%, respectivamente, $p = 0,0895$) en la semana 52.

Otros síntomas de la CU

La proporción de sujetos que no presentaron deposiciones nocturnas fue mayor en los tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI 180 mg SC y SKYRIZI IV/SKYRIZI 360 mg SC en comparación con aquellos tratados con SKYRIZI IV/placebo en la semana 52 (42% y 43% vs 30%, $p < 0,01$ y $p < 0,001$, respectivamente).

La proporción de sujetos que no presentaron tenesmo fue mayor en los tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI 180 mg SC y SKYRIZI IV/SKYRIZI 360 mg SC en comparación con aquellos tratados con SKYRIZI IV/placebo en la semana 52 (37% y 37% vs 23%, respectivamente, $p < 0,01$).

Hospitalizaciones relacionadas con la CU

La incidencia de hospitalizaciones relacionadas con la CU hasta la semana 52 fue numéricamente inferior en los pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo que con risankizumab intravenoso/placebo (0,6 por 100 pacientes-año y 1,2 por 100 pacientes-año frente a 3,1 por 100 pacientes-año, $p = 0,0949$ y $p = 0,2531$, respectivamente).

Evaluación endoscópica e histológica

La remisión endoscópica (normalización del aspecto endoscópico de la mucosa) se definió como ES de 0. En la semana 12 de INSPIRE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo alcanzó la remisión endoscópica (11% frente a 3%, respectivamente, $p < 0,00001$). En la semana 52 de COMMAND, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

intravenoso/placebo alcanzó la remisión endoscópica (23% y 24% frente a 15%, respectivamente, $p < 0,05$).

La curación profunda de la mucosa se definió como una ES de 0 y una puntuación en la escala de Geboes $< 2,0$ (lo que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o en la lámina propia y ausencia de aumento de eosinófilos, sin destrucción de las criptas, ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). En la semana 12 de INSPIRE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo alcanzó una curación profunda de la mucosa (6% frente a 1%, respectivamente, $p < 0,00001$). En la semana 52 de COMMAND, una proporción numéricamente superior de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab intravenoso/placebo alcanzó una curación profunda de la mucosa (13% y 16% frente a 10%, $p = 0,2062$ y $p = 0,0618$, respectivamente).

En COMMAND, se observó el mantenimiento de la curación de la mucosa en la semana 52 (ES ≤ 1 sin friabilidad) en una mayor proporción de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab intravenoso/placebo entre los pacientes que alcanzaron la curación de la mucosa al final de la inducción (74% y 54% frente a 47%, $p < 0,01$ y $p = 0,5629$, respectivamente).

Tratamiento de rescate

Durante el estudio COMMAND, los pacientes que perdieron la respuesta al tratamiento con risankizumab subcutáneo recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (una única dosis de inducción intravenosa, seguida de 360 mg subcutáneo cada 8 semanas). Entre estos pacientes, en el grupo de tratamiento con risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, el 85% (17/20) y el 74% (26/35) alcanzaron la respuesta clínica en la semana 52, respectivamente.

Además, el 24% (6/25) y el 35% (13/37) de los pacientes alcanzaron la remisión clínica según el índice de aMS, y el 38% (10/26) y el 45% (17/38) de los pacientes alcanzaron una mejoría endoscópica en la semana 52 en el grupo de tratamiento de risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, respectivamente.

Respondedores en la semana 24

Un total de 100 pacientes que no presentaron respuesta clínica tras 12 semanas de tratamiento de inducción, recibieron una dosis subcutánea de 180 mg (N = 56) o de 360 mg (N = 44) de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20, presentaron respuesta clínica en la semana 24 y continuaron recibiendo risankizumab 180 mg o 360 mg por vía subcutánea cada 8 semanas durante un máximo de 52 semanas en el estudio COMMAND. Entre estos pacientes, el 46% y el 45% alcanzaron la respuesta clínica según el índice de aMS en la semana 52, y el 18% y el 23% alcanzaron la remisión clínica según el índice de aMS en la semana 52, con risankizumab 180 mg y 360 mg por vía subcutánea, respectivamente.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con risankizumab presentaron mejorías clínicamente significativas con respecto al valor basal en el cuestionario IBDQ (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en comparación con placebo. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 con risankizumab en comparación con placebo fueron de 42,6 y 24,3, respectivamente. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 fueron de 52,6, 50,3 y 35,0 en los pacientes tratados con Risankizumab intravenoso/risankizumab 180

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

mg subcutáneo, risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/placebo, respectivamente.

Los pacientes que recibieron risankizumab presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida con la escala FACIT-F en la semana 12, en comparación con placebo. Los cambios con respecto al valor basal en la escala FACIT-F en la semana 12 con risankizumab en comparación con placebo fueron de 7,9 y 3,3, respectivamente. Los cambios con respecto al valor basal en la escala FACIT-F en la semana 52 fueron de 10,9, 10,3 y 7,0 en los pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo, risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/placebo, respectivamente.

En la semana 12 del estudio INSPIRE, los sujetos tratados con SKYRIZI lograron mayores mejoras desde el inicio en WPAI-UC y en los puntajes físicos y mentales del resumen del SF-36, en comparación con placebo. Para WPAI-UC, se observaron mayores reducciones en la afectación laboral, la afectación laboral global y la afectación de actividades en INSPIRE. Estas mejoras se mantuvieron en sujetos tratados con SKYRIZI IV/SKYRIZI SC en COMMAND 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. Para la colitis ulcerosa, estas dosis produjeron exposiciones 5 veces superiores a las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 1200 mg IV cada 4 semanas, y 65 o 32 veces superiores a las exposiciones clínicas durante el mantenimiento cuando se administraron 180 mg o 360 mg SC, respectivamente, 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.

Para la colitis ulcerosa, estas dosis en el estudio crónico de 26 semanas en monos cynomolgus produjeron exposiciones 3 veces superiores a las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 1200 mg IV cada 4 semanas, y 45 o 23 veces superiores a las exposiciones clínicas durante el mantenimiento cuando se administraron 180 mg o 360 mg SC, respectivamente, 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, 7 y 28 veces las exposiciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

clínicas durante la inducción y el mantenimiento, respectivamente, en la enfermedad de Crohn; y 3 y 45 o 23 veces las exposiciones clínicas durante la inducción (1200 mg IV) y el mantenimiento (180 o 360 mg SC), respectivamente en colitis ulcerosa) con 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.

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. Para colitis ulcerosa, estas dosis en el estudio crónico de 26 semanas en monos produjeron exposiciones 3 veces mayores a las exposiciones clínicas durante la inducción con una dosis de 1200 mg por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas y 45 o 23 veces mayores a las exposiciones clínicas durante el mantenimiento cuando se administraron 180 mg o 360 mg por vía subcutánea (SC), respectivamente, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

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.

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 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 y Colitis Ulcerosa)Régimen de dosis de inducción intravenosa:

1. Un profesional de la salud debe preparar SKYRIZI mediante una técnica aséptica.
2. Antes de la administración intravenosa de SKYRIZI, siga las instrucciones a continuación para diluir SKYRIZI a una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/mL a 6 mg/mL.

Indicación	Dosis de inducción IV	Cantidad de viales SKYRIZI 600 mg/10 mL	Volumen de solución de SKYRIZI 600 mg/10 mL	Volumen total de inyección de dextrosa al 5% o solución salina al 0,9%
Enfermedad de Crohn	600 mg	1	10 mL	100 mL, o 250 mL, o 500 mL
Colitis Ulcerosa	1200 mg	2	20 mL	250 mL, 500 mL

3. Antes de iniciar la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión o del frasco de vidrio debe estar a temperatura ambiente.
4. Infundir la solución diluida durante un período de al menos una hora para la dosis de SKYRIZI 600 mg; al menos dos horas para la dosis de SKYRIZI 1200 mg.
5. La solución del vial de SKYRIZI no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SKYRIZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
600 mg/10 mL

Almacenamiento de la solución diluida:

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

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 (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.

15.6 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.

15.7 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 $\frac{1}{2}$ cartucho prellenado con X $\frac{1}{2}$ 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 $\frac{1}{2}$ vial.