

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada
Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 150 mg de risankizumab en 1 ml de solución.

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de risankizumab en 1 ml de solución.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 75 mg de risankizumab en 0,83 ml de solución.

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) selectivo, dirigido contra la proteína interleuquina (IL)-23, producido en células de Ovario de Hámster Chino por tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido (solo 75 mg solución inyectable)

Este medicamento contiene 68,0 mg de sorbitol por cada dosis de 150 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada y en jeringa precargada

La solución es de incolora a color amarillo y de transparente a ligeramente opalescente.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

La solución es de incolora a color amarillo claro y de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Skyrizi está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada

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

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

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

Dosis omitida

Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. Posteriormente, se reanudará la administración según la pauta posológica habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de 65 años en adelante)

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).
Hay información limitada en pacientes con edad \geq 65 años.

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de Skyrizi. En general, no se espera que estas afecciones tengan un impacto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se considera necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Skyrizi en niños y adolescentes de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Skyrizi en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave no es apropiado.

Pacientes con sobrepeso

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2)

Forma de administración

Skyrizi se administra mediante inyección subcutánea.

La inyección se debe administrar en el muslo o el abdomen. Los pacientes no se deben inyectar en zonas de la piel que presenten sensibilidad, hematomas, eritema, induración o que estén afectadas por la psoriasis.

Los pacientes se podrán autoinyectar Skyrizi tras haber aprendido la técnica de inyección subcutánea. Se indicará a los pacientes que lean las “Instrucciones de uso” que se facilitan en el prospecto antes de la administración.

La administración de Skyrizi en la parte superior externa del brazo solo debe realizarla un profesional sanitario o un cuidador.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Se deben inyectar dos jeringas precargadas para administrar la dosis completa de 150 mg. Las dos inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej. tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Risankizumab puede aumentar el riesgo de infección.

En los pacientes con una infección crónica, antecedentes de infección recurrente o factores de riesgo de infección conocidos, risankizumab se debe usar con precaución. El tratamiento con risankizumab no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se deben dar instrucciones a los pacientes en tratamiento con risankizumab para que consulten con su médico si apareciesen signos o síntomas indicativos de una infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde al tratamiento habitual para la infección, debe ser estrechamente monitorizado y no se administrará risankizumab hasta que la infección se haya resuelto.

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con risankizumab, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con risankizumab se debe monitorizar la presencia de signos y síntomas de TB activa. Antes de iniciar el tratamiento con risankizumab, se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se haya podido confirmar la administración de un ciclo de tratamiento adecuado.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con risankizumab, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. 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 (ver sección 5.2).

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

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por pluma precargada o jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Este medicamento contiene 68,0 mg de sorbitol por cada dosis de 150 mg. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 150 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se prevé que risankizumab presente metabolismo hepático ni eliminación renal. No se espera que se produzcan interacciones entre risankizumab e inhibidores, inductores o sustratos de enzimas metabolizadoras de medicamentos y no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de risankizumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de risankizumab en mujeres embarazadas. 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.

Lactancia

Se desconoce si risankizumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan 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 durante este breve período. Se debe decidir si interrumpir el tratamiento con risankizumab o abstenerse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de risankizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas, que ocurrieron en el 13 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con risankizumab en los estudios clínicos (Tabla 1) se presentan según la Clasificación de Órganos del sistema MedDRA empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas ^a
	Frecuentes	Infecciones por tiña ^b
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga ^d Reacciones en el lugar de la inyección ^e

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (víricas, bacterianas o no especificadas), sinusitis (incluyendo aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluyendo vírica), amigdalitis.

^b Incluye: tiña del pie, tiña crural, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomicosis.

^c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal.

^d Incluye: fatiga, astenia.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

A lo largo de todo el programa de desarrollo en psoriasis de risankizumab, incluyendo la exposición a largo plazo, la tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año. La mayoría de los

casos eran no graves y de leve a moderados en gravedad 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 (ver sección 4,4).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, con risankizumab también hay posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo.

Durante los ensayos clínicos de psoriasis, en los pacientes tratados con risankizumab a la dosis clínica recomendada durante un máximo de 52 semanas, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes relacionados con el tratamiento en el 24 % (263/1 079) y el 14 % (150/1 079) de los pacientes evaluados, respectivamente.

Para la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti risankizumab, incluyendo los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica ni en la seguridad. En unos pocos pacientes (aproximadamente 1%; 7/1 000 en la semana 16 y 6/598 en la semana 52) con altos títulos de anticuerpos (> 128), la respuesta clínica pareció reducirse. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección es numéricamente superior en los grupos anticuerpo anti-fármaco positivo en comparación con los grupos anticuerpo anti-fármaco negativos a corto plazo (16 semanas: 2,7% frente a 1,3%) y a largo plazo (> 52 semanas: 5,0% frente a 3,3%). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de leve a moderadas en severidad, ninguna fue grave, y ninguna condujo a la interrupción de risankizumab.

Pacientes de edad avanzada

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 interleuquina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis, la expresión de genes asociados al eje IL-23/IL-17 disminuyó después de dosis únicas de risankizumab. Asimismo, en las lesiones psoriásicas se observaron reducciones del grosor epidérmico, de la infiltración de células inflamatorias y de la expresión de marcadores de enfermedad psoriásica.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de risankizumab en 2 109 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, en cuatro estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE e IMMVENT). Los pacientes incluidos tenían 18 años de edad o más, con psoriasis en placas con una superficie corporal afectada (*Body Surface Area*, BSA) de ≥ 10 %, una valoración global del médico (*static Physician's Global Assessment*, sPGA) ≥ 3 en la evaluación general de la psoriasis (espesor/induración de las placas, eritema y descamación) en una escala de gravedad de 0 a 4, y una puntuación ≥ 12 en el índice de gravedad y área de psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), y eran candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia.

En el total de los pacientes, la mediana de la puntuación PASI al inicio fue de 17,8, la mediana del BSA fue del 20,0 % y la mediana del Índice de calidad de vida en Dermatología DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) fue de 13,0 %. La puntuación sPGA al inicio era grave en el 19,3 % de los pacientes, y moderada en el 80,7% de los pacientes. El 9,8 % de los pacientes en estudio presentaban antecedentes de artritis psoriásica diagnosticada.

Considerando todos los estudios, el 30,9 % de los pacientes no habían recibido previamente ningún tratamiento sistémico (incluyendo tratamiento no biológico y biológico), el 38,1 % había recibido previamente fototerapia o fotoquimioterapia, el 48,3 % un tratamiento sistémico no biológico, el 42,1 %, un tratamiento biológico y el 23,7 % al menos un fármaco anti-TNF α para el tratamiento de la psoriasis.

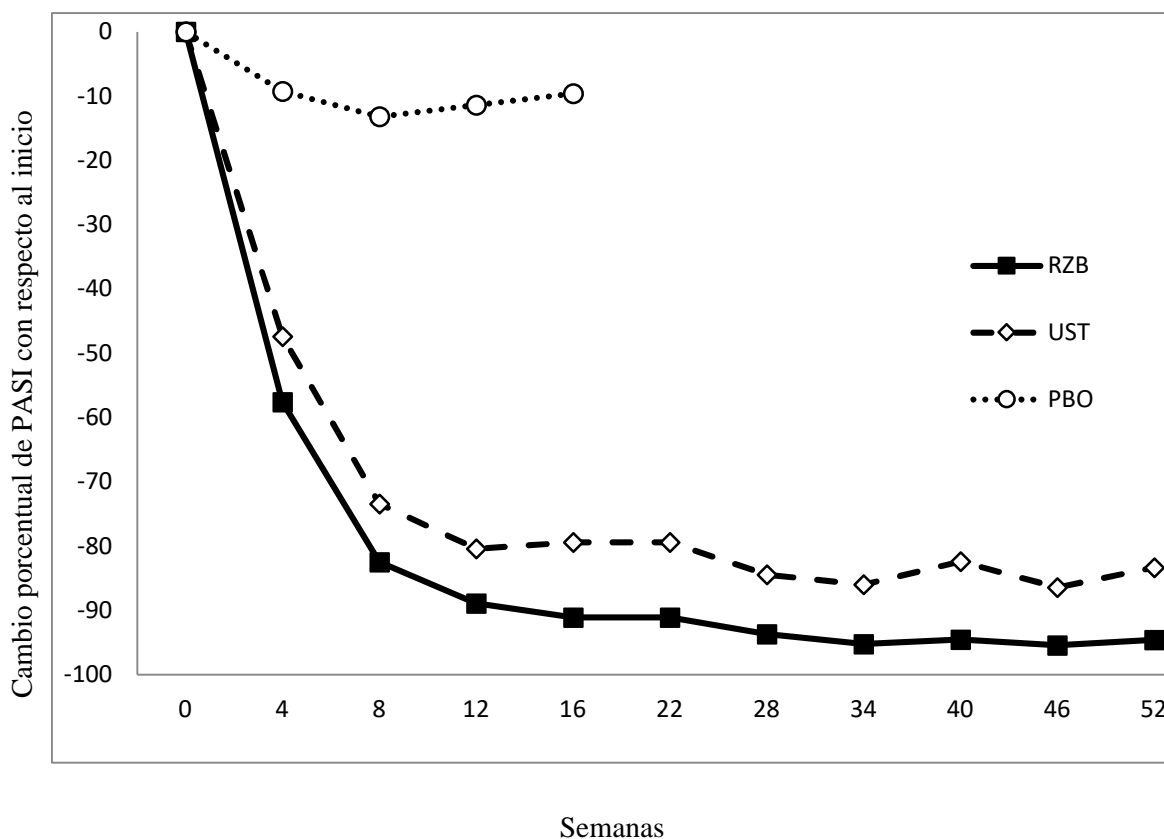
ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2

En los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 se incluyeron 997 pacientes (598 aleatorizados a risankizumab 150 mg, 199 a ustekinumab 45 mg o 90 mg [según el peso corporal al inicio], y 200 a placebo). Los pacientes recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y a partir de entonces, cada 12 semanas. Las dos variables principales en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 fueron la proporción de pacientes que lograron 1) respuesta PASI 90 y 2) puntuación sPGA correspondiente a “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” (sPGA 0 o 1, respectivamente) en la semana 16 en comparación con placebo. Los resultados de las variables principales y otras variables se presentan en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2: Resultados de eficacia y calidad de vida en adultos con psoriasis en placas de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” (0 o 1)						
Semana 16^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Semana 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA “ausencia de lesiones” (0)						
Semana 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Semana 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Semana 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Semana 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Semana 16^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Semana 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Semana 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Semana 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 o 1^b						
Semana 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Semana 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (ausencia de síntomas)^c						
Semana 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Semana 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--
En todas las comparaciones de risankizumab frente a ustekinumab y placebo se alcanzó un valor de $p < 0,001$, salvo PASI 75 en la semana 52 en el estudio ULTIMMA-2, donde $p = 0,001$.						
^a Variables principales en comparación con placebo.						
^b Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud						
^c <i>Psoriasis Symptom Scale</i> (PSS) de 0 significa ausencia de síntomas de dolor, prurito, eritema y quemazón durante las últimas 24 horas						

Figura 1: Evolución temporal del cambio porcentual medio de PASI con respecto al inicio en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2



RZB = risankizumab
 UST = ustekinumab
 PBO = placebo
 p<0,001 en cada punto temporal

No se identificaron diferencias en la respuesta a risankizumab entre los subgrupos clasificados por edad, sexo, raza, peso corporal ≤ 130 kg, puntuación PASI al inicio, artritis psoriásica concurrente, tratamiento sistémico no biológico previo, tratamiento biológico previo y fracaso anterior a un tratamiento biológico.

En los pacientes tratados con risankizumab, se observaron mejoras en la psoriasis con afectación del cuero cabelludo, las uñas, las palmas de las manos y las plantas de los pies, en las semanas 16 y 52.

Tabla 3: Principales cambios con respecto al inicio en NAPSI, PPASI, y PSSI

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-

Índice de intensidad de la psoriasis ungueal (NAPSI), Índice de intensidad de la psoriasis palmoplantar (PPASI), Índice de intensidad de la psoriasis del cuero cabelludo (PSSI), y Desviación estándar (DE)

** P < 0,01 en comparación con risankizumab

*** P < 0,001 en comparación con risankizumab

La ansiedad y la depresión, medidas a través de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), mejoraron en el grupo de risankizumab en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo.

Mantenimiento de la respuesta

En un análisis integrado de los pacientes que recibieron risankizumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 y alcanzaron la respuesta PASI 100 en la semana 16, el 79,8 % (206/258) de los que continuaron con risankizumab mantuvieron la respuesta en la semana 52. De los pacientes con respuesta PASI 90 en semana 16, el 88,4 % (398/450) mantuvo la respuesta en la semana 52.

El perfil de seguridad de risankizumab con un máximo de 77 semanas de exposición fue consistente con el observado hasta las 16 semanas de exposición.

IMMHANCE

En el estudio IMMHANCE se incluyeron 507 pacientes (407 aleatorizados al grupo de risankizumab 150 mg y 100 al grupo de placebo). Los pacientes recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y a partir de entonces, cada 12 semanas. Los pacientes asignados inicialmente al grupo de risankizumab que alcanzaron una respuesta sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” en la semana 28 fueron realeatorizados para seguir recibiendo risankizumab cada 12 semanas hasta la semana 88 (con 16 semanas de seguimiento tras la última dosis de risankizumab) o dejar de recibir el tratamiento.

En la semana 16, risankizumab fue superior a placebo en las variables principales de sPGA “ausencia de lesiones” o “casi sin lesiones” (83,5 % con risankizumab frente a 7,0 % con placebo) y PASI 90 (73,2 % con risankizumab frente a 2,0 % con placebo).

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

Entre los pacientes con sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” en la semana 28 del estudio IMMANCE, el 81,1 % (90/111) de los que fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con risankizumab mantuvieron esta respuesta en la semana 104, en comparación con el 7,1 % (16/225) de los que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento. De esos pacientes, el 63,1% (70/111) de los pacientes realeatorizados a continuar el tratamiento con risankizumab alcanzó una respuesta sPGA “ausencia de lesiones” en la semana 104 en comparación con el 2,2% (5/225) de los pacientes que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento.

Entre los pacientes que alcanzaron sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” en la semana 28 y que recayeron a una respuesta sPGA moderada o grave tras dejar de recibir risankizumab, el 83,7 % (128/153) recuperó la respuesta sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” tras 16 semanas de retratamiento. Se observó que la pérdida de respuesta sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” se produjo desde las 12 semanas tras haber omitido una dosis. Entre los pacientes que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento, el 80,9 % (182/225) recayó y la mediana de tiempo hasta recaída fue de 295 días. No se identificó ninguna característica que pudiera predecir el tiempo de pérdida de respuesta ni la probabilidad de recuperar la respuesta a nivel de cada paciente.

IMMVENT

En el estudio IMMVENT se incluyeron 605 pacientes (301 aleatorizados a risankizumab y 304 a adalimumab). Los pacientes aleatorizados a risankizumab recibieron 150 mg del tratamiento en la semana 0, semana 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados a adalimumab recibieron 80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1 y 40 mg en semanas alternas hasta la semana 15. A partir de la semana 16, los pacientes del grupo con adalimumab continuaron o cambiaron de tratamiento según la respuesta:

- <PASI 50 cambiaron a risankizumab
- PASI 50 a <PASI 90 fueron realeatorizados para continuar con adalimumab o cambiar a risankizumab
- PASI 90 continuaron recibiendo adalimumab

Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia y calidad de vida en la semana 16 en adultos con psoriasis en placas en el estudio IMMVENT

	Risankizumab (N = 301) n (%)	Adalimumab (N = 304) n (%)
sPGA “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas”^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 o 1^b	198 (65,8)	148 (48,7)
En todas las comparaciones se alcanzó p<0,001.		
^a Variables principales.		
^b Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud		

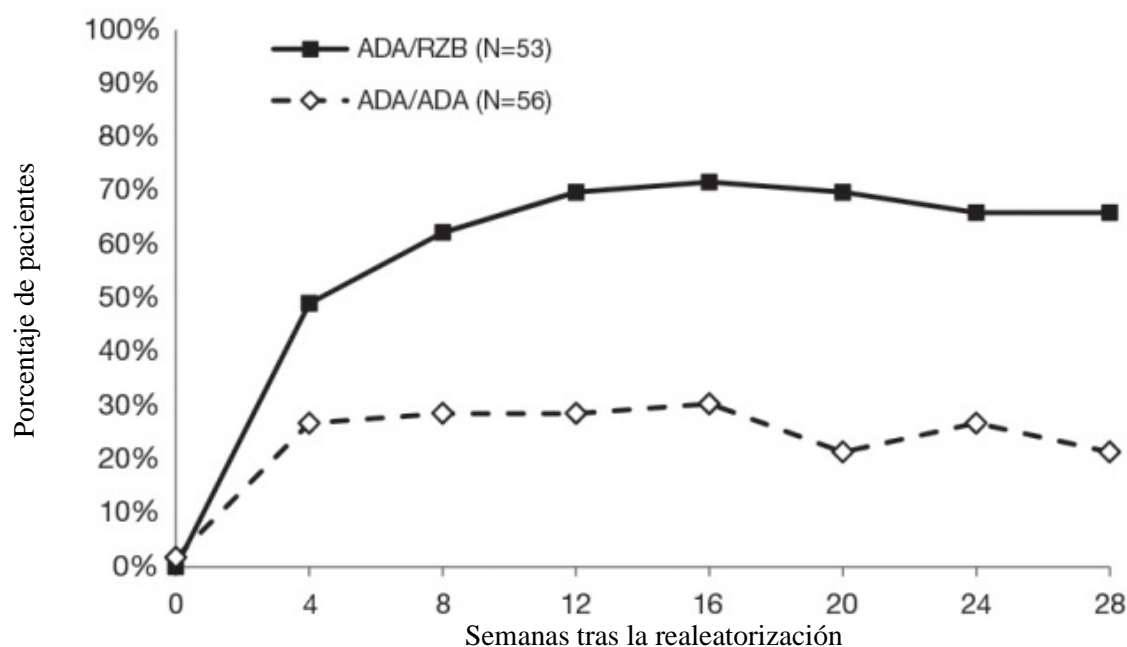
En los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 50 a <PASI 90 con adalimumab en la semana 16 y fueron realeatorizados, se observaron diferencias en las tasas de respuesta PASI 90 entre el cambio a risankizumab y la continuación con adalimumab a las 4 semanas después de la realeatorización (49,1 % frente a 26,8 %, respectivamente).

Los resultados tras 28 semanas desde la realeatorización se muestran en la Tabla 5 y Figura 2

Tabla 5: Resultados de eficacia 28 semanas tras la realeatorización en el estudio IMMVENT

	Cambio a Risankizumab (N=53) n (%)	Continuación con Adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
Todas las comparaciones alcanzaron $p < 0.001$		

Figura 2: Evolución temporal de PASI 90 tras la realeatorización en el estudio IMMVENT



ADA/ADA: pacientes aleatorizados a adalimumab que continuaron con adalimumab

ADA/RZB: pacientes aleatorizados a adalimumab que cambiaron a risankizumab

$p < 0,05$ en la semana 4 y $p < 0,001$ en cada punto temporal a partir de la semana 8

En los 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a risankizumab sin un período de lavado, el perfil de seguridad de risankizumab fue similar al de los pacientes que iniciaron el tratamiento con risankizumab después del lavado del tratamiento sistémico previo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con risankizumab en uno o más grupos de población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos de la exposición proporcionales a la dosis en intervalos de dosis de 18 a 300 mg y de 0,25 a 1 mg/kg con la administración por vía subcutánea, y de 200 a 1 200 mg y de 0,01 a 5 mg/kg con la administración por vía intravenosa.

Después de la administración subcutánea de risankizumab, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 3 y 14 días después de la administración, con una biodisponibilidad absoluta estimada del 89 %. Con la administración de dosis de 150 mg en la semana 0, semana 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas, se estima que las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en el estado estacionario son de 12 y 2 µg/ml, respectivamente.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre una inyección única de risankizumab 150 mg y dos inyecciones de risankizumab 75 mg en jeringa precargada. También se ha demostrado la bioequivalencia entre la jeringa precargada y la pluma precargada de risankizumab 150 mg.

Distribución

La media (\pm desviación estándar) del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de risankizumab fue de 11,4 L (\pm 2,7) en los estudios en Fase III en pacientes con psoriasis, lo cual indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vascular e intersticial.

Biotransformación

Los anticuerpos monoclonales IgG terapéuticos son típicamente degradados a pequeños péptidos y aminoácidos a través de las vías catabólicas, del mismo modo que las IgG endógenas. No se espera que risankizumab sea metabolizado por las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

En los estudios en Fase III, la media (\pm desviación estándar) del aclaramiento sistémico (CL) de risankizumab fue de 0,3 (\pm 0,1) L/día en pacientes con psoriasis. La semivida media de eliminación terminal de risankizumab estuvo comprendida entre 28 y 29 días en los estudios en Fase III en pacientes con psoriasis.

Como anticuerpo monoclonal IgG1, no cabe esperar que risankizumab sea filtrado en los riñones mediante filtración glomerular o se excrete como molécula intacta a través de la orina.

Linealidad/No linealidad

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos en la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) aproximadamente proporcionales a la dosis, en los intervalos de dosis evaluados de 18 a 300 mg o de 0,25 a 1 mg/kg por vía subcutánea en pacientes sanos o con psoriasis.

Interacciones

Se realizó un estudio de interacciones en pacientes con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab sobre la farmacocinética de sustratos sensibles del citocromo P450 (CYP) utilizados como sondas. 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 cual es indicativo de que no existen interacciones de relevancia clínica a través de estas enzimas.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la exposición a risankizumab no se vio afectada por los medicamentos concomitantes (metformina, atorvastatina, lisinopril, amlodipino, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y levotiroxina) utilizados por algunos pacientes con psoriasis en placas durante los estudios clínicos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

De los 2 234 pacientes con psoriasis en placas expuestos a risankizumab, 243 tenían 65 años o más y 24 pacientes, 75 años o más. No se observaron diferencias en la exposición a risankizumab entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad que recibieron risankizumab.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de risankizumab. Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, la concentración sérica de creatinina, 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 pacientes con psoriasis.

Como anticuerpo monoclonal IgG1, risankizumab se elimina principalmente a través del catabolismo intracelular y no cabe esperar que sea metabolizado a nivel hepático por las enzimas del citocromo P450 ni que se elimine por vía renal.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de risankizumab aumentan con el peso corporal, lo que puede resultar en una reducción de la eficacia en pacientes con elevado peso corporal (> 130 kg). No obstante, esta observación se basa en un número limitado de pacientes. Actualmente no se recomienda un ajuste de dosis en función del peso corporal.

Sexo o raza

El sexo y la raza no ejercieron una influencia significativa sobre el aclaramiento de risankizumab en pacientes adultos con psoriasis en placas. En un estudio de farmacocinética clínica, no se detectaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a risankizumab en pacientes chinos o japoneses en comparación con pacientes caucásicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo en macacos cangrejeros a dosis de hasta 50 mg/kg por semana (que produjeron exposiciones unas 70 veces superiores a la exposición clínica alcanzada con la dosis máxima recomendada en seres humanos [DMRH]).

No se han realizado estudios de mutagenicidad y carcinogenicidad con risankizumab. En un estudio de toxicología a dosis repetidas de 26 semanas en monos cynomolgus con dosis de hasta 50 mg/kg por semana (aproximadamente 70 veces la exposición clínica con la DMRH), no se observaron lesiones preneoplásicas ni neoplásicas, así como tampoco se detectaron efectos adversos inmunotóxicos ni cardiovasculares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada

Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Succinato disódico hexahidrato
Ácido succínico
Sorbitol
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la pluma precargada o la(s) jeringa(s) precargada(s) en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

Jeringa precargada de vidrio en una pluma precargada con una funda de aguja automática.

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada de vidrio con una aguja fija y capuchón, que dispone de un protector de aguja automático.

Skyrizi 150 mg se presenta en envases que contienen 1 pluma precargada o 1 jeringa precargada.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa precargada de vidrio con una aguja fija y capuchón, que dispone de un protector de aguja automático.

Skyrizi 75 mg se presenta en envases que contienen 2 jeringas precargadas y 2 toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

Antes de la inyección, los pacientes deben sacar el envase de la nevera y dejar que alcance la temperatura ambiente sin exponerlo a la luz solar directa (de 30 a 90 minutos) y sin retirar la pluma precargada de su envase.

La solución debe ser de incolora a color amarillo y de transparente a ligeramente opalescente.

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

Antes de la inyección, los pacientes deben sacar el envase de la nevera y dejar que alcance la temperatura ambiente sin exponerlo a la luz solar directa (de 15 a 30 minutos) y sin retirar la jeringa precargada de su envase.

La solución debe ser de incolora a color amarillo y de transparente a ligeramente opalescente.

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

Antes de la inyección, los pacientes deben sacar el envase de la nevera y dejar que alcance la temperatura ambiente sin exponerlo a la luz solar directa (de 15 a 30 minutos) y sin retirar las jeringas precargadas de su envase.

La solución debe ser de incolora a color amarillo claro y de transparente a ligeramente opalescente.

Se deben inyectar las dos jeringas precargadas para administrar la dosis completa de 150 mg.

Precauciones especiales generales

Antes del uso, se recomienda realizar una inspección visual de cada pluma precargada o jeringa precargada. La solución puede contener algunas partículas de translúcidas a blancas procedentes del propio producto. Skyrizi no se debe utilizar si la solución está turbia, tiene un color distinto o contiene partículas grandes. No agite la pluma precargada ni la jeringa precargada.

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Cada pluma precargada o jeringa precargada es de un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/19/1361/003

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/19/1361/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario

12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

Skyrizi 75 mg solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas precargadas.

C.N. 725628.1.

PVL 3.833,49€ / PVL IVA 3.986,83€.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**Nota: Las presentaciones de Skyrizi 150mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada se encuentran en proceso de revisión de precio y financiación.*