



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5464-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Julio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000811-21-8

VISTO el expediente 1-47-2002-000811-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A. solicita la autorización de nueva indicación, condiciones de conservación, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SKYRIZI / RISANKIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, en la presentación lapicera prellenada de 150 mg/ml, aprobada por Certificado N° 59.097.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A. la nueva indicación para la Especialidad Medicinal

denominada SKYRIZI / RISANKIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, en la presentación lapicera prellenada de 150 mg/ml, aprobada por Certificado N° 59.097: “SKYRIZI, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A. las nuevas condiciones de conservación para la Especialidad Medicinal denominada SKYRIZI / RISANKIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, en la presentación lapicera prellenada de 150 mg/ml, aprobada por Certificado N° 59.097: “Conservar en el refrigerador de 2° C a 8° C. No congelar. Mantener la lapicera prellenada en la caja externa para protegerlas de la luz. SKYRIZI en lapicera prellenada se puede conservar fuera del refrigerador (a un máximo de 25° C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz.”

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SKYRIZI / RISANKIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, en la presentación lapicera prellenada de 150 mg/ml, aprobada por Certificado N° 59.097 que constan como IF-2022-62138110-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-62137879-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.097 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000811-21-8

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.07 15:04:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.07 15:04:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO MÉDICO

SKYRIZI

RISANKIZUMAB 150 mg/ml

Solución para inyección en lapicera prellenada – Uso Subcutánea - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada lapicera prellenada de SKYRIZI de 150 mg/ml contiene acetato de sodio trihidrato (1,24 mg), ácido acético (0,054 mg), trehalosa dihidrato (70 mg), polisorbato 20 (0,2 mg) y agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L04AC

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

INDICACIONES

Psoriasis en placas

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos.

Artritis psoriásica

SKYRIZI, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

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

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

Farmacocinética

Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con un aumento proporcional a la dosis con las exposiciones en los rangos de dosis de 18 a 300 mg y 0,25 a 1 mg/kg administrado por vía subcutánea y de 200 a 1200 mg y 0,01 a 5 mg/kg administrado por vía intravenosa.

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

Se demostró la bioequivalencia entre una única inyección de risankizumab de 150 mg/ml y dos inyecciones de risankizumab de 75 mg/0,83 ml en una lapicera prellenada. También se demostró la bioequivalencia entre la lapicera prellenada de risankizumab de 150 mg/ml y el lápiz precargado.

Distribución

En un sujeto normal de 90 kg con psoriasis, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 11,2 L, lo que indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vasculares e intersticiales.

Metabolismo

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

Excreción

El aclaramiento (CL) sistémico de risankizumab fue de 0,31 l/día y la semivida de eliminación terminal fue de 28 días para un sujeto normal de 90 kg con psoriasis.

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

Interacciones medicamentosas

Un estudio de interacción medicamentosa se realizó en sujetos con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab sobre la farmacocinética de los sustratos sonda sensibles al citocromo P450 (CYP). La exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), metoprolol (sustrato de CYP2D6) y midazolam (sustrato de CYP3A) luego del tratamiento con risankizumab fue comparable con la exposición previa al tratamiento con risankizumab, lo cual indicó que no hay interacciones medicamentosas clínicamente relevantes a través de esas enzimas.

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

Poblaciones especiales

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

Geriátricos: De los 2.234 sujetos con psoriasis en placas expuestos a SKYRIZI, 243 tenían 65 años o más y 24 sujetos tenían 75 años o más. ***De los 1.542 pacientes con artritis psoriásica expuestos a risankizumab, 246 tenían 65 años o más y 34 pacientes, 75 años o más.*** No se observaron diferencias globales en la exposición, seguridad y eficacia de risankizumab entre sujetos mayores y menores que recibieron SKYRIZI (ver **POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

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

Género o raza: El aclaramiento de risankizumab no se vio influenciado por el sexo ni la raza de sujetos adultos con psoriasis en placas ***o artritis psoriásica***. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la exposición de risankizumab en sujetos chinos o japoneses en comparación con sujetos caucásicos en un estudio farmacocinético clínico.

POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

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

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de risankizumab en niños y adolescentes de 5 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de risankizumab en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave o en niños menores de 5 años para la indicación de artritis psoriásica no es apropiado.

Pacientes con sobrepeso

No se requiere ajuste de dosis

Geriátricos

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

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

Disfunción renal o hepática

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

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 la “Información para el paciente” que se facilita 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej. tuberculosis activa).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 SKYRIZI no debería iniciarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, considere los riesgos y beneficios antes de indicar SKYRIZI. Indíqueles a los pacientes que consulten al médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar, vigílelo de cerca y no administre SKYRIZI hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Evalúe a los pacientes para detectar infección por tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI. Considere realizar terapia antituberculosa antes de iniciar SKYRIZI en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado. Monitoree

a los pacientes para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento con SKYRIZI. No administre SKYRIZI a pacientes con TB activa.

Vacunas:

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

Hipersensibilidad

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

PRECAUCIONES

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

Resumen de riesgos: No hay datos sobre la presencia de risankizumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de SKYRIZI por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre SKYRIZI o la afección materna subyacente en el lactante.

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.

Efectos sobre la Habilidad para Conducir y Manejar Maquinarias

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de los estudios clínicos (Tabla 1) se enuncian según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

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

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

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluida la

viral), amigdalitis, **laringitis y traqueítis**.

^b Incluye: tiña pedicela, tiña crural, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomicosis, **dermatomicosis**.

^c Incluye: cefalea, cefalea de tensión, cefalea sinusal

^d Incluye: fatiga, astenia

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

La tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de psoriasis y de 43,0 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de artritis psoriásica de risankizumab, incluyendo la exposición a largo plazo. La mayoría de los casos eran no graves y de leves 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 en los estudios de psoriasis y de 2,6 eventos por 100 pacientes-año en los estudios de artritis psoriásica.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica tratados con risankizumab fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

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

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, se detectaron anticuerpos anti-medicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 24% (263/1.079) y un 14% (150/1.079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Para la mayoría de los pacientes con psoriasis, 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.

En los pacientes tratados con risankizumab a la dosis clínica recomendada durante un máximo de 28 semanas en ensayos clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 12,1 % (79/652) y el 0 % (0/652) de los pacientes evaluados, respectivamente. En los pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos anti-risankizumab no se asociaron a cambios en la respuesta clínica ni a la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

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

SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

SKYRIZI se suministra como solución para inyección en lapicera prellenada. Cada caja contiene 1 lapicera prellenada de 1 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar en el refrigerador de 2°C a 8°C. No congelar. Mantener la lapicera prellenada en la caja externa para protegerlas de la luz.

SKYRIZI en lapicera prellenada se puede conservar fuera del refrigerador (a un máximo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°59.097

Elaborado por Abbvie Biotechnology Ltd. Ruta 2, Km 59.2, Barceloneta, 00617, Puerto Rico. **Acondicionado por:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania.

Importado y distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N.º 59.097

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. A LA FECHA NO SE CUENTA CON INFORMACIÓN QUE AVALE LA INTERCAMBIABILIDAD DE SKYRIZI / RISANKIZUMAB POR CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO BIOLÓGICO.

CCDS 0518 v 12 .0 – Noviembre 2021

Aprobado por Disposición.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SKYRIZI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.21 13:16:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.21 13:16:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO MÉDICO

SKYRIZI

RISANKIZUMAB 150 mg/ml

Solución para inyección en lapicera prellenada – Uso Subcutánea - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada lapicera prellenada de SKYRIZI de 150 mg/ml contiene acetato de sodio trihidrato (1,24 mg), ácido acético (0,054 mg), trehalosa dihidrato (70 mg), polisorbato 20 (0,2 mg) y agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L04AC

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

INDICACIONES

Psoriasis en placas

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos.

Artritis psoriásica

SKYRIZI, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

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

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

Farmacocinética

Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con un aumento proporcional a la dosis con las exposiciones en los rangos de dosis de 18 a 300 mg y 0,25 a 1 mg/kg administrado por vía subcutánea y de 200 a 1200 mg y 0,01 a 5 mg/kg administrado por vía intravenosa.

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

Se demostró la bioequivalencia entre una única inyección de risankizumab de 150 mg/ml y dos inyecciones de risankizumab de 75 mg/0,83 ml en una lapicera prellenada. También se demostró la bioequivalencia entre la lapicera prellenada de risankizumab de 150 mg/ml y el lápiz precargado.

Distribución

En un sujeto normal de 90 kg con psoriasis, el volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 11,2 L, lo que indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vasculares e intersticiales.

Metabolismo

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

Excreción

El aclaramiento (CL) sistémico de risankizumab fue de 0,31 l/día y la semivida de eliminación terminal fue de 28 días para un sujeto normal de 90 kg con psoriasis.

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

Interacciones medicamentosas

Un estudio de interacción medicamentosa se realizó en sujetos con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab sobre la farmacocinética de los sustratos sonda sensibles al citocromo P450 (CYP). La exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), metoprolol (sustrato de CYP2D6) y midazolam (sustrato de CYP3A) luego del tratamiento con risankizumab fue comparable con la exposición previa al tratamiento con risankizumab, lo cual indicó que no hay interacciones medicamentosas clínicamente relevantes a través de esas enzimas.

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

Poblaciones especiales

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

Geriátricos: De los 2.234 sujetos con psoriasis en placas expuestos a SKYRIZI, 243 tenían 65 años o más y 24 sujetos tenían 75 años o más. **De los 1.542 pacientes con artritis psoriásica expuestos a risankizumab, 246 tenían 65 años o más y 34 pacientes, 75 años o más.** No se observaron diferencias globales en la exposición, seguridad y eficacia de risankizumab entre sujetos mayores y menores que recibieron SKYRIZI (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

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

Género o raza: El aclaramiento de risankizumab no se vio influenciado por el sexo ni la raza de sujetos adultos con psoriasis en placas **o artritis psoriásica**. No se observaron diferencias de relevancia clínica en la exposición de risankizumab en sujetos chinos o japoneses en comparación con sujetos caucásicos en un estudio farmacocinético clínico.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

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

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de risankizumab en niños y adolescentes de 5 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de risankizumab en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave o en niños menores de 5 años para la indicación de artritis psoriásica no es apropiado.

Pacientes con sobrepeso

No se requiere ajuste de dosis

Geriátricos

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

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

Disfunción renal o hepática

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

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 la “Información para el paciente” que se facilita 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej. tuberculosis activa).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 SKYRIZI no debería iniciarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, considere los riesgos y beneficios antes de indicar SKYRIZI. Indíqueles a los pacientes que consulten al médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar, vigílelo de cerca y no administre SKYRIZI hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

Evalúe a los pacientes para detectar infección por tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con SKYRIZI. Considere realizar terapia antituberculosa antes de iniciar SKYRIZI en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado. Monitoree

a los pacientes para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento con SKYRIZI. No administre SKYRIZI a pacientes con TB activa.

Vacunas:

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

Hipersensibilidad

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

PRECAUCIONES

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

Resumen de riesgos: No hay datos sobre la presencia de risankizumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de SKYRIZI por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre SKYRIZI o la afección materna subyacente en el lactante.

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.

Efectos sobre la Habilidad para Conducir y Manejar Maquinarias

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de los estudios clínicos (Tabla 1) se enuncian según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

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

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

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluida la

viral), amigdalitis, **laringitis y traqueítis**.

^b Incluye: tiña pedica, tiña crural, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomicosis, **dermatomicosis**.

^c Incluye: cefalea, cefalea de tensión, cefalea sinusal

^d Incluye: fatiga, astenia

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

Reacciones adversas específicas

Infecciones

La tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de psoriasis y de 43,0 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de artritis psoriásica de risankizumab, incluyendo la exposición a largo plazo. La mayoría de los casos eran no graves y de leves 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 en los estudios de psoriasis y de 2,6 eventos por 100 pacientes-año en los estudios de artritis psoriásica.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica tratados con risankizumab fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

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

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, se detectaron anticuerpos anti-medicamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 24% (263/1.079) y un 14% (150/1.079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Para la mayoría de los pacientes con psoriasis, 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.

En los pacientes tratados con risankizumab a la dosis clínica recomendada durante un máximo de 28 semanas en ensayos clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 12,1 % (79/652) y el 0 % (0/652) de los pacientes evaluados, respectivamente. En los pacientes con artritis psoriásica, los anticuerpos anti-risankizumab no se asociaron a cambios en la respuesta clínica ni a la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

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

SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

SKYRIZI se suministra como solución para inyección en lapicera prellenada. Cada caja contiene 1 lapicera prellenada de 1 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar en el refrigerador de 2°C a 8°C. No congelar. Mantener la lapicera prellenada en la caja externa para protegerlas de la luz.

SKYRIZI en lapicera prellenada se puede conservar fuera del refrigerador (a un máximo de 25 °C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°59.097

Elaborado por Abbvie Biotechnology Ltd. Ruta 2, Km 59.2, Barceloneta, 00617, Puerto Rico. **Acondicionado por:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania.

Importado y distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N.º 59.097

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. A LA FECHA NO SE CUENTA CON INFORMACIÓN QUE AVALE LA INTERCAMBIABILIDAD DE SKYRIZI / RISANKIZUMAB POR CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO BIOLÓGICO.

CCDS 0518 v 12 .0 – Noviembre 2021

Aprobado por Disposición.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SKYRIZI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.21 13:16:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.21 13:16:29 -03:00