



## ÚLTIMAS NOVEDADES FRENTE A LA DERMATITIS ATÓPICA, PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

UN GRUPO DE EXPERTOS COMPARTE LAS ÚLTIMAS NOVEDADES EN EL MANEJO DE LA PSORIASIS, ARTRITIS PSORIÁSICA Y LA DERMATITIS ATÓPICA, TRES PATOLOGÍAS CRÓNICAS INFLAMATORIAS DE CARÁCTER CUTÁNEO, CON GRAN IMPACTO PARA EL PACIENTE EN EL SIMPOSIO 'INNOVANDO JUNTOS', PATROCINADO POR ABBVIE Y CELEBRADO EN EL 50º CONGRESO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA.

La calidad de vida de los pacientes diagnosticados con dermatitis atópica (DA), psoriasis y artritis psoriásica (APs) ha entrado en una nueva etapa. La introducción de nuevas opciones en el arsenal terapéutico ha permitido, en mayor o menor medida, el control y tratamiento de estas enfermedades que tienen reper-

cusiones en la salud física de los pacientes, pero también en su salud mental, pudiendo verse afectados por ansiedad o depresión<sup>1,2</sup>.

En el tratamiento de estas patologías es importante el rol del paciente y su relación con el médico, fundamental a la hora de diagnosticar la enfermedad y elegir el tratamiento. Por ello, una buena derivación al especialista es clave en el manejo de la enfermedad. Además, una buena comunicación, basada en la confianza, entre médico y paciente y plantear objetivos comunes es clave para lograrlo.

La innovación ha permitido avanzar en el manejo de estas patologías y desarrollar fár-

macos cuyos datos han sido revisados y compartidos por cuatro expertos durante el 50º Congreso Nacional de Dermatología que organizó la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) en Santiago de Compostela, en un simposio patrocinado por la biofarmacéutica AbbVie.

### Avances en DA

Del 40% de los casos de DA antes de la edad adulta, hasta un 30% arrastrarán esta enfermedad en el futuro, por lo que el *“impacto en estos pacientes y en su trayectoria vital puede ser importante”*, destacó **Marta Feito Rodríguez**, del Hospital Universitario de La Paz (Madrid). En España, cerca de 37.000 personas entre adultos y adolescentes conviven con DA moderada a grave<sup>3</sup>, una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuyo síntoma más característico es el picor constante e incontrolable. Todavía se desconoce la causa exacta de su aparición. Los pacientes con DA de moderada a grave presentan síntomas cutáneos persistentes, fundamentalmente en forma de eczemas, que afectan a su día a día y calidad de vida. La DA también se asocia con varias comorbilidades atópicas, que incluyen asma, rinitis, alergia alimentaria y esofagitis eosinofílica, así como comorbilidades no atópicas, incluidas las dermatitis de contacto alérgica, ansiedad, depresión, tendencias suicidas, infecciones y enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>.

Por su parte, el *dermatólogo del Hospital de Basurto (Vizcaya)*, **Marc Juliá Manresa**, añadió que dichas comorbilidades también *“se conjugan”* con otros trastornos como los del sueño, que pueden desencadenar episodios de ansiedad o depresión. *“Conseguir una mejora de las valoraciones de DA va a mejorar la calidad de vida”*, señaló.

En cuanto a esta enfermedad, los expertos consideran que ante la llegada de un nuevo arsenal terapéutico es el momento de ambicionar a objetivos terapéuticos más elevados para poder alcanzar el MDA (*minimal disease activity*) en esta patología. En este sentido, la comercialización de ▼RINVOQ® (Upadacitinib)<sup>5</sup> supone una opción terapéutica que podría ayudar a mejorar la remisión de la sintomatología (eccema, picor y rascado intensos) en los pacientes con esta patología<sup>6</sup>. Este fármaco es un inhibidor selectivo y reversible de las JAK autorizado para el tratamiento de

pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica moderada a grave. También está indicado en artritis reumatoide, artritis psoriásica (APs) y en espondilitis anquilosante (EA), y se está estudiando en otras patologías.

*“RINVOQ®(upadacitinib) mejora la sintomatología, tanto del prurito como del dolor”*. *Cuanto antes alcancemos mejoras de la piel, antes daremos realmente una mejor calidad de vida a los pacientes”*, apuntó Juliá. Además, se presentaron resultados de diferentes metaanálisis que muestran a upadacitinib como un fármaco con eficacia en EASI 75 y 90 y con un perfil de seguridad robusto a largo plazo<sup>8</sup>.

La Dra. Marta Feito precisó que el tratamiento con este fármaco se establece a partir de los 12 años, en pacientes candidatos a tratamiento sistémico<sup>9</sup>. La dosis recomendada entre los 12 y los 17 años es de 15 mg una vez al día, en aquellos adolescentes que pesen al menos 30 kg y adultos de 65 años o más<sup>3</sup>. En adultos es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente.

La aprobación del fármaco está respaldada por datos de Fase III con más de 2.500 pacientes, adultos y adolescentes, con dermatitis atópica de moderada a grave<sup>3</sup>.

En este sentido, los resultados obtenidos en los estudios Measure Up 1 y Measure Up 2, demostraron reducciones clínicamente significativas del picor en los pacientes que recibieron la dosis de 30 mg del inhibidor del JAK en comparación con los pacientes que recibieron placebo, solo un día después de la primera dosis<sup>10</sup>. Mientras que los pacientes que recibieron la dosis de 15 mg del inhibidor del JAK experimentaron una reducción del picor dos días después de la primera dosis en comparación con los pacientes que recibieron placebo<sup>11</sup>.

Además del arsenal terapéutico, los especialistas especificaron que es fundamental la correcta derivación al dermatólogo. Esta es una de las conclusiones de la iniciativa ViDA, Vivir con Dermatitis Atópica, una Iniciativa Estratégica de Salud del IESE en colaboración con AbbVie, que cuenta con la participación de sociedades científicas y pacientes.

ViDA pretende definir y priorizar las necesidades no cubiertas en el manejo del paciente con DA, incluyendo la visión de pacientes y profesionales sanitarios, entre ellos clínicos, farmacéuticos y gestores, y definir las estrategias de mejora en diferentes ámbitos de la actuación (educación sanitaria y proceso asistencial), sirviendo como hoja de ruta para la implementación en España de un mejor abordaje de la DA.

### Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica, inmunomediada que cursa con placas inflamadas y escamosas en la piel que pueden causar dolor y malestar<sup>12</sup>.

Afecta al menos a 125 millones de personas en todo el mundo y las personas con psoriasis a menudo experimentan descamación y cambios en las uñas<sup>10,13</sup>.

En España hay más de un millón de personas afectadas por la psoriasis. Una patología crónica que se manifiesta mayoritariamente en la piel, las uñas y las articulaciones, pero que, también, comporta la aparición de otras enfermedades asociadas (comorbilidades) que llegan a afectar gravemente la salud de las personas afectadas<sup>14,15,16</sup>.

En el manejo de la psoriasis se ha avanzado mucho en los últimos años, estableciendo hoy en día el aclaramiento completo como el objetivo óptimo de tratamiento. Esta nueva meta supone una mejora de la calidad de vida del paciente, pues un correcto control de la inflamación sistémica puede permitir prevenir la aparición de comorbilidades, además de la artritis psoriásica.

Su abordaje, detalló durante el simposio **Jorge Magdaleno Tapial**, del Hospital General de Valencia, requiere de un *“abordaje multidisciplinar con la batuta del dermatólogo”*, ya que el tratamiento precoz es clave para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por suerte, recordó, la innovación para alcanzar nuevos objetivos terapéuticos ha evolucionado. *“Ahora cuando buscamos un tratamiento aspiramos a PASI 90 mínimo, sino 100 o completo”*.

Al respecto, destaca ▼SKYRIZI® (Risankizumab), fármaco comercializado desde abril de 2020 para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a tratamiento sistémico, y más recientemente, para el uso de adultos con artritis psoriásica (APs) activa<sup>17</sup>. ▼SKYRIZI® (Risankizumab) es un inhibidor selectivo de la interleuquina 23 (IL-23). En base

a su experiencia con él, Magdaleno destacó su perfil de seguridad, al no detectar “ningún efecto adverso en pacientes con artritis psoriásica ni psoriasis”.

### Artritis psoriásica

Esta patología inflamatoria sistémica heterogénea afecta las articulaciones y la piel<sup>18</sup>, entre otros dominios, provocando lesiones en la piel, dolor, fatiga y rigidez en las articulaciones<sup>19,20</sup>. Alrededor del 30% de los pacientes con psoriasis se ven afectados por APs<sup>21,22</sup>. Esto se traduce, en España, en unas 250.000 personas diagnosticadas, con una prevalencia igual en hombres y mujeres cuya edad oscila entre los 30 y los 50 años<sup>23</sup>.

En los pacientes con psoriasis y APs se debe evaluar la afectación de cada uno de los dominios relacionados con la APs (articular periférica, axial, entesitis, dactilitis, uñas y piel). Por esta razón, se recomienda tomar una decisión consensuada con el reumatólogo en función de la gravedad en cada dominio y de su impacto en el paciente. Sobre su detección, la doctora **Mar Llamas Velasco**, del Hospital de la Princesa (Madrid), valoró que “puede determinarse preguntando al paciente por si tiene molestias articulares” mediante un screening elaborado con “cuatro preguntas muy sencillas”<sup>24,25</sup>. En caso afirmativo, el abordaje multidisciplinar con una estrecha colaboración entre reumatólogos y dermatólogos será fundamental. Risankizumab ha demostrado una mejoría durante los ensayos clínicos de Fase III llevados a cabo, KEEPsAKE-1 y KEEPsAKE-2<sup>1,2,4,5</sup>, mejorando además las entesitis y dactilitis y reduciendo en hasta un 86% el dolor articular. Para Llamas, existe una “posibilidad de cambiar el curso de la enfermedad” y la aparición de nuevos biológicos podría contribuir a la reducción de APs entre los pacientes con psoriasis.

**MAGDALENO TAPIAL: “AHORA CUANDO BUSCAMOS UN TRATAMIENTO ASPIRAMOS A PASI 90 MÍNIMO, SINO 100 O COMPLETO”**

El fármaco cumplió en los mencionados estudios con el criterio de valoración primario de la respuesta ACR20 en la semana 24 frente a placebo, así como los criterios de valoración secundarios que incluyen, entre otros, mejoras en varias manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica, la función física (medida por el *Health Assessment Questionnaire Disability Index* [HAQ-DI]) y permite alcanzar en muchos pacientes una actividad mínima de la enfermedad (MDA) en la semana 24<sup>1,2,4,5</sup>.

Para la artritis psoriásica, el fármaco mantiene la misma pauta posológica que en psoriasis, una inyección subcutánea de 150 mg cada 12 semanas (después de dos dosis de inicio en las semanas 0 y 4) y puede administrarse en monoterapia o en combinación con metotrexato<sup>1</sup>.

Si bien los tratamientos siguen avanzando, no todos son igualmente accesibles. Por este motivo, los cuatro expertos reclamaron un acceso equitativo a todo el abanico terapéutico disponible, ya que, como se recuerda a menudo desde el colectivo sanitario, el acceso a todas las alternativas terapéuticas y la innovación no debería depender del código postal del paciente. +

En colaboración con AbbVie

#### REFERENCIAS

- Thyssen JP, Hamann CR, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):214-220. doi: 10.1111/all.13231
- Estudio Retorno Social de la Inversión de un abordaje ideal de la psoriasis. Informe de Resultados 2016. Instituto Max Weber
- Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study, Sicras-Mainar et al, 2019
- Silverberg JJ, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:604-12.
- (▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
- RINVOQ [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG; May 23. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf).
- Simpson EL, et al. *JAMA Dermatol* 2022;158:404-13
- Simpson EL, et al. *JAMA Dermatol* 2022;158:404-13
- Andrew Blauvelt, et al. Rapid Itch Improvement With Upadacitinib With or Without Concomitant Topical Corticosteroids (TCS) in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (AD): Results From 3 Phase 3 Studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) Presented at the American Academy of Dermatology (AAD) 2021 VMX Event, April 23-25, 2021.
- World Health Organization. Global Report on Psoriasis. 2016. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf). Accessed February 11, 2021.
- International Federation of Psoriasis Associations. Psoriasis is a Serious Disease Deserving Global Attention. Available at: <https://ifpa-pso.com/wp-content/uploads/2017/01/Brochure-Psoriasis-is-a-serious-disease-deserving-global-attention.pdf>. Accessed on February 19, 2021.
- Datos de Acción Psoriasis y Encuesta NEXT -Acción Psoriasis- <https://www.infosalus.com/actualidad/noticia-pacientes-psoriasis-artritis-psoriásica-piden-mas-atencion-mejora-calidad-vida-20221027121232.html>
- Dauden E. et al. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 (Supl 1): 1-64
- Estudio Retorno Social de la Inversión de un abordaje ideal de la psoriasis. Informe de Resultados 2016. Instituto Max Weber
- KARMACHARYA, Paras; CHAKRADHAR, Rikesh; OGDIE, Alexis. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2021, vol. 35, no 2, p. 101692.
- Östör A., et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021; 0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221048.
- Galezowski, A., et al. Rhumatisme psoriasique en France, du nourrisson à la personne âgée: données de deux études transversales multicentriques [Psoriatic arthritis in France, from infants to the elderly: Findings from two cross-sectional, multicenter studies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(1):13-20. doi:10.1016/j.annder.2017.10.008.
- Duarte GV, et al. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):147-56. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.003.
- Diseases & Conditions: Psoriatic Arthritis. 2019. American College of Rheumatology. Available at: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Psoriatic-Arthritis>. Accessed on December 15, 2021.
- Psoriatic Arthritis. 2019. Mayo Clinic. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/symptoms-causes/syc-20354076>. Accessed on December 15, 2021.
- Duvallet E., Sererano L., Assier E., et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011. Nov 43(7):503-1
- Oddie A. Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North. Am*. 2015; 41:545-568
- Audureau E, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1950-1953; 2. Belinchon I, et al. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:655-664

▼ 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 preacada. Skyrizi 75 mg solución inyectable en pluma preacada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma preacada. Cada pluma preacada contiene 150 mg de risankizumab en 1 ml de solución. Skyrizi 75 mg solución inyectable en pluma preacada. Cada pluma preacada contiene 75 mg de risankizumab en 1 ml de solución. Skyrizi 75 mg solución inyectable en pluma preacada. Cada pluma preacada contiene 75 mg de risankizumab en 0,83 ml de solución. Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) producido en células de Ovario de Hamster 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 preacada y en jeringa preacada. La solución es de incolora a color amarillo y de transparente a ligeramente opalescente. Skyrizi 75 mg solución inyectable en pluma preacada. La solución es de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Psoriasis en placas. Skyrizi está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico. Admisión psoriasis. 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). **4.2. Posología y forma de administración.** Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las que Skyrizi está indicado. Posología. La dosis recomendada es de 150 mg administrados mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas (como dos inyecciones en jeringa preacada de 75 mg o una inyección en jeringa preacada o pluma preacada de 150 mg). Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con psoriasis en placas con una respuesta parcial al inicio podrán 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 reanuda la administración según la pauta posológica habitual. Poblaciones especiales. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o 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 aparecen 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, se le debe vigilar estrechamente y no se le debe administrar 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 guías 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 preacada y en jeringa preacada. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por pluma preacada o jeringa preacada; esto es, esencialmente, "evento de sodio". Skyrizi 75 mg solución inyectable en pluma preacada. Este medicamento contiene 68,0 mg de sorbitol por cada dosis de 150 mg. Se debe tener en cuenta el efecto activo 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, "evento 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, incluidos los 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 periodo. 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. 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 (desde un 13 % en la psoriasis hasta un 15,6 % en la enfermedad de Crohn), tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas con risankizumab en los estudios clínicos (Tabla 1) de psoriasis y artritis psoriásica se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA empleando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/100), frecuentes (>1/100 a <1/100), poco frecuentes (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10000 a <1/1000), y muy raras (<1/10000).

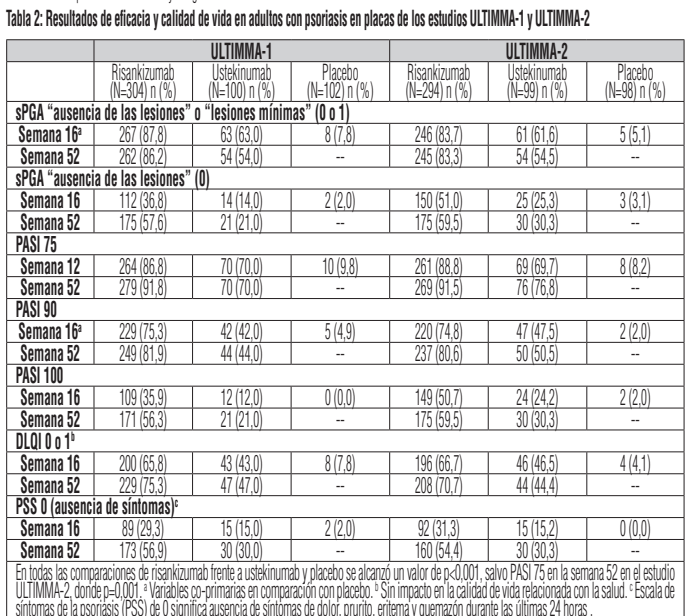
**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas <sup>a</sup>
	Frecuentes	Infecciones por tina <sup>a</sup>
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea <sup>a</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito Erupción
	Poco frecuentes	Urticaria
	Frecuentes	Fatiga <sup>a</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección <sup>b</sup>

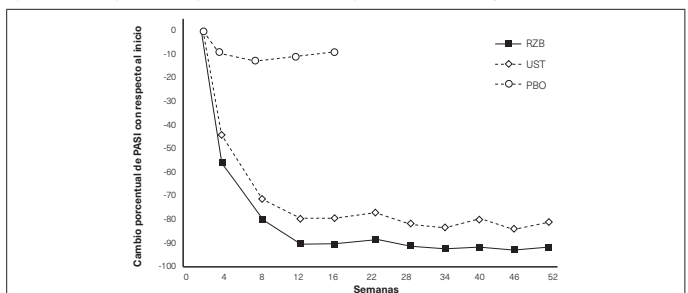
**Tabla 2: Resultados de eficacia y calidad de vida en adultos con psoriasis en placas de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2**

	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 (%)
<b>sPGA "ausencia de las lesiones" o "lesiones mínimas" (0 o 1)</b>						
<b>Semana 16*</b>	267 (87.8)	63 (63.0)	8 (7.8)	246 (83.7)	61 (61.6)	5 (5.1)
<b>Semana 52</b>	262 (86.2)	54 (54.0)	--	245 (83.3)	54 (54.5)	--
<b>sPGA "ausencia de las lesiones" (0)</b>						
<b>Semana 16</b>	112 (36.8)	14 (14.0)	2 (2.0)	150 (51.0)	25 (25.3)	3 (3.1)
<b>Semana 52</b>	175 (57.6)	21 (21.0)	--	175 (59.5)	30 (30.3)	--
<b>PASI 75</b>						
<b>Semana 12</b>	264 (86.8)	70 (70.0)	10 (9.8)	261 (88.8)	69 (69.7)	8 (8.2)
<b>Semana 52</b>	279 (91.8)	70 (70.0)	--	269 (91.5)	76 (76.8)	--
<b>PASI 90</b>						
<b>Semana 16*</b>	229 (75.3)	42 (42.0)	5 (4.9)	220 (74.8)	47 (47.5)	2 (2.0)
<b>Semana 52</b>	249 (81.9)	44 (44.0)	--	237 (80.6)	50 (50.5)	--
<b>PASI 100</b>						
<b>Semana 16</b>	109 (35.9)	12 (12.0)	0 (0.0)	149 (50.7)	24 (24.2)	2 (2.0)
<b>Semana 52</b>	171 (56.3)	21 (21.0)	--	175 (59.5)	30 (30.3)	--
<b>DLQI 0 o 1*</b>						
<b>Semana 16</b>	200 (65.8)	43 (43.0)	8 (7.8)	196 (66.7)	46 (46.5)	4 (4.1)
<b>Semana 52</b>	229 (75.3)	47 (47.0)	--	208 (70.7)	44 (44.4)	--
<b>PSS 0 (ausencia de síntomas)*</b>						
<b>Semana 16</b>	89 (29.3)	15 (15.0)	2 (2.0)	92 (31.3)	15 (15.2)	0 (0.0)
<b>Semana 52</b>	173 (56.9)	30 (30.0)	--	160 (54.4)	30 (30.3)	--

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 del estudio presentaban antecedentes de artritis psoriásica diagnosticada. Considerando todos los estudios, el 30,9 % de los pacientes no había recibido previamente ningún tratamiento sistémico (incluyendo tratamiento no biológico y biológico), el 38,1 % había recibido previamente fototerapia o fototerapia con UVA1, el 48,3 % un tratamiento sistémico no biológico, el 42,1 % un tratamiento biológico y el 23,7 % al menos un fármaco anti-TNF- $\alpha$  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 100 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. Los dos variables co-primarias en ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 fueron la proporción de pacientes que lograron 1) puntuación 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 co-primarias y otras variables se presentan en la Tabla 2 y la Figura 1.



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. \* Variables co-primarias en comparación con placebo. \* Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud. \* Escala de síntomas de la psoriasis (PSS) de 0 significa ausencia de síntomas de dolor, prurito, eritema y quemazón durante las últimas 24 horas.



Indice de intensidad de la psoriasis ungueal (NAPS), 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.

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 frascos anterior a un tratamiento biológico. En los pacientes tratados con risankizumab, se observaron mejorías 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.

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 pacientes 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 revalorizados 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 co-primarias de sPGA "ausencia de lesiones" o "lesiones mínimas" (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 IMMHANCE 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 IMMHANCE, 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 revalorizados para dejar de recibir el tratamiento. De estos pacientes, el 63,1 % (70/111) de los pacientes revalorizados para 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 revalorizados 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 recibieron 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 reintegro. 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 revalorizados para dejar de recibir el tratamiento, el 80,9 % (182/225) recayó, y la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 235 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. IMMWENT. En el estudio IMMWENT se incluyeron 606 pacientes (301 aleatorizados a risankizumab + 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 en 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 revalorizados 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 las lesiones" o "lesiones mínimas"	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90 <sup>a</sup>	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
DLQI 0 o 1 <sup>b</sup>	198 (65.8)	148 (48.7)

En todas las comparaciones se alcanzó p<0.001. <sup>a</sup> Variables co-primarias. <sup>b</sup> Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud.

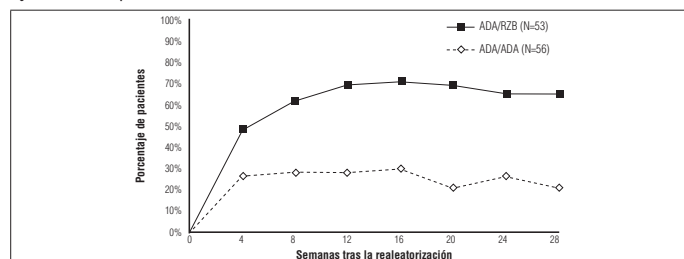
En los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 50 a <PASI 90 con adalimumab en la semana 16 y fueron revalorizados, se observaron diferencias en las tasas de respuesta PASI 90 entre el cambio a risankizumab y la continuación con adalimumab a las 4 semanas después de la revalorización (49,1 frente a 26,8 %, respectivamente). Los resultados tras 28 semanas desde la revalorización se muestran en la Tabla 5 y Figura 2.

**Tabla 5. Resultados de eficacia 28 semanas tras la revalorización 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 revalorización 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 periodo 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. **Atritis psoriásica:** Se ha demostrado que risankizumab mejora los signos y síntomas, la función física, la calidad de vida relacionada con la salud y la proporción de pacientes sin progresión radiográfica en adultos con artritis psoriásica activa (APs). La seguridad y eficacia de risankizumab se evaluó en 1.407 pacientes con APs activa en 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (964 en el estudio KEPSAKE1 y 443 en el estudio KEPSAKE2). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs desde hacía al menos 6 meses, conforme a los criterios de clasificación de la artritis psoriásica (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR). Una mediana de duración de la APs de 4,9 años al inicio. >5 articulaciones dolorosas y >5 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa o psoriasis ungueal al inicio. El 56,9 % de los pacientes tenía un BSA con psoriasis en placas activa >3 %. El 63,4 % y el 27,9 % de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis, respectivamente. En KEPSAKE1, donde se evaluó más a fondo la psoriasis ungueal, el 67,3 % tenía psoriasis ungueal. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir risankizumab 150 mg o placebo en las semanas 0, 4 y 16. A partir de la semana 28, todos los pacientes recibieron risankizumab cada 12 semanas. En el estudio KEPSAKE1, todos los pacientes habían tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAME no biológicos y no habían recibido fármacos biológicos con anterioridad. En el estudio KEPSAKE2, el 53,5 % de los pacientes había tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAMES no biológicos y el 46,5 % de los pacientes había tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento biológico. En ambos estudios, el 59,6 % de los pacientes recibió metotrexato (MTX) concomitante, el 11,6 % recibió FAMES no biológicos concomitantes distintos de MTX y el 28,5 % recibió risankizumab en monoterapia. Respuesta clínica. El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría significativa en las medidas de actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 24. En ambos estudios, la variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR (American College of Rheumatology, por sus siglas en inglés) 20 en la semana 24. Los resultados principales de la eficacia se muestran en la Tabla 6.

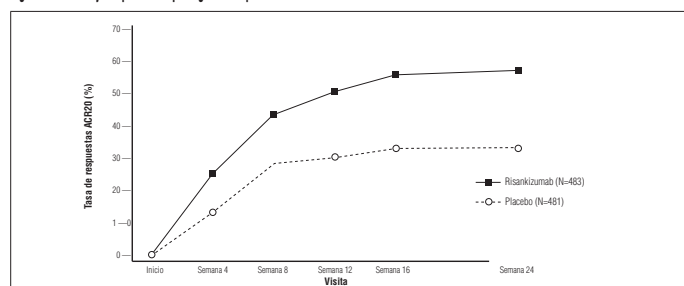
**Tabla 6. Resultados de eficacia en los estudios KEPSAKE1 y KEPSAKE2**

Variable	KEPSAKE 1		KEPSAKE 2	
	Placebo N = 481 n (%)	Risankizumab N = 483 n (%)	Placebo N = 219 n (%)	Risankizumab N = 224 n (%)
<b>Respuesta ACR20</b>				
Semana 16	161 (33.4)	272 (56.3) <sup>a</sup>	55 (25.3)	108 (48.3) <sup>a</sup>
Semana 24	161 (33.5)	277 (57.3) <sup>a</sup>	58 (26.5)	115 (51.3) <sup>a</sup>
Semana 52 <sup>b</sup>	-	338/433 (78.1)	-	131/191 (68.6)
<b>Respuesta ACR50</b>				
Semana 24	54 (11.3)	162 (33.4) <sup>a</sup>	20 (9.3)	59 (26.3) <sup>a</sup>
Semana 52 <sup>b</sup>	-	209/435 (48.0)	-	72/192 (37.5)
<b>Respuesta ACR70</b>				
Semana 24	23 (4.7)	74 (15.3) <sup>a</sup>	13 (5.9)	27 (12.0) <sup>a</sup>
Semana 52 <sup>b</sup>	-	125/437 (28.6)	-	37/192 (19.3)
<b>Resolución de la entesitis (LEI = 0)</b>				
Semana 24 <sup>c</sup>	156/448 (34.8) <sup>a</sup>	215/444 (48.4) <sup>a</sup>	-	-
Semana 52 <sup>b</sup>	-	244/393 (62.1) <sup>a</sup>	-	-
<b>Resolución de la dactilitis (LDI = 0)</b>				
Semana 24 <sup>c</sup>	104/204 (51.0) <sup>e</sup>	128/188 (68.1) <sup>a</sup>	-	-
Semana 52 <sup>b</sup>	-	143/171 (83.6) <sup>a</sup>	-	-
<b>Respuesta de actividad mínima de la enfermedad (MDA)</b>				
Semana 24	49 (10.2)	121 (25.0) <sup>a</sup>	25 (11.4)	57 (25.6) <sup>a</sup>
Semana 52 <sup>b</sup>	-	183/444 (41.2)	-	61/197 (31.0)

<sup>a</sup> Se muestran los datos de los pacientes disponibles en formato n/N observados (%). a, p < 0.001 en la comparación entre risankizumab y placebo controlado por multiplicidad. b, p < 0.001 nominal en la comparación entre risankizumab y placebo. c, p < 0.05 nominal en la comparación entre risankizumab y placebo. d, Resumido a partir de los datos agrupados de KEPSAKE1 y KEPSAKE2 de pacientes con LEI > 0 al inicio. e, Resumido a partir de los datos agrupados de KEPSAKE1 y KEPSAKE2 de pacientes con LDI > 0 al inicio.

**Respuesta a lo largo del tiempo:** En KEPSAKE1, se observó una mayor respuesta ACR20 en el grupo de risankizumab en comparación con placebo ya en la semana 4 (25,7 %) y la diferencia entre tratamientos continuó a lo largo del tiempo hasta la semana 24 (Figura 3).

**Figura 3. Porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR20 en el estudio KEPSAKE1 hasta la semana 24**



Ya en la semana 4, se observó una mayor respuesta ACR20 con risankizumab en comparación con placebo en el 19,6 % de los pacientes del estudio KEPSAKE2. Las respuestas observadas en los grupos de risankizumab fueron similares, independientemente del uso concomitante de FAME no biológico, el número de FAMES no biológicos previos, la edad, el sexo, la raza y el IMC. En el estudio KEPSAKE2, las respuestas se observaron independientemente del tratamiento previo con fármacos biológicos. El perfil de seguridad de risankizumab con un máximo de 52 semanas de exposición fue acorde con el perfil observado hasta la semana 24. En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó los criterios de respuesta de la artritis psoriásica (PASI Response Criteria, PsARC) modificados en la semana 24 fue mayor con risankizumab que con placebo. Además, en la semana 24, los pacientes que recibieron risankizumab lograron una mejoría superior en la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (Disease Activity Score [28 joints], DAS28) usando la proteína C-reactiva (PCR) (DAS28-PCR), en comparación con los que recibieron placebo. Las mejoras en PsARC y DAS28-PCR se mantuvieron hasta la semana 52. El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría de los componentes individuales de la respuesta ACR, el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), la evaluación del dolor y la

proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-US) en comparación con placebo. El tratamiento con risankizumab mejoró de forma estadísticamente significativa las manifestaciones cutáneas de la psoriasis en pacientes con APs. El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones del índice de intensidad de la psoriasis ungueal modificado (modified Nail Psoriasis Severity Index, mNPSI) y de la evaluación global del médico de la psoriasis ungueal (Physician's Global Assessment of Fingertail Psoriasis, PGA-F) de 5 puntos, en pacientes con psoriasis ungueal al inicio del estudio KEPSAKE1 (67,3 %). Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 52 (ver Tabla 7).

**Tabla 7. Resultados de eficacia en la psoriasis ungueal en el estudio KEPSAKE1**

	Placebo N = 338	Risankizumab N = 309
<b>Cambio con respecto al inicio en mNPSI<sup>a</sup></b>		
Semana 24	-5,57	-9,76 <sup>b</sup>
Semana 54	-	-13,64
<b>Cambio con respecto al inicio en PGA-F<sup>c</sup></b>		
Semana 24	-0,4	-0,8 <sup>b</sup>
Semana 54	-	-1,2
<b>Ausencia de lesiones/lesiones mínimas y mejoría de grado ≥2 en PGA-F<sup>d</sup></b>		
Semana 24, n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) <sup>b</sup>
Semana 52, n (%)	-	105 (58,0)

<sup>a</sup> Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal al inicio (placebo, N=338; risankizumab, N=309; en la semana 52, mNPSI, observado con risankizumab N=290; PGA-F, observado con risankizumab N=291). <sup>b</sup> p < 0.001 en la comparación entre risankizumab y placebo controlado por multiplicidad. <sup>c</sup> Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal y una puntuación en la evaluación global de PGA-F de "Leve", "Moderada" o "Grave" al inicio (placebo, N=190; risankizumab, N=188; en la semana 52, observado con risankizumab N=181). <sup>d</sup> p < 0.001 nominal en la comparación entre risankizumab y placebo.

**Respuesta radiográfica.** En el estudio KEPSAKE1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó mediante radiografías y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (modified Total Sharp Score, mTSS) en la semana 24, en comparación con el valor inicial. La puntuación mTSS se modificó para la APs mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) de la mano. En la semana 24, la progresión media del daño estructural con risankizumab (mTSS media de 0,23), en comparación con placebo (mTSS media de 0,32) no fue estadísticamente significativa. En la semana 24, la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (definida como un cambio con respecto al valor inicial en mTSS < 0) fue mayor con risankizumab (92,4 %) que con placebo (87,7 %). Esta respuesta se mantuvo hasta la semana 52. **Eficacia física y calidad de vida relacionada con la salud.** En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab presentaron una mejoría estadísticamente significativa con respecto al inicio en la función física evaluada mediante el HAQ-DI en la semana 24 (KEPSAKE1 [-0,31] en comparación con placebo [-0,11] [p < 0,001], KEPSAKE2 [-0,22] en comparación con placebo [-0,05] [p < 0,001]). En la semana 24, una mayor proporción de pacientes había logrado una reducción clinicamente significativa de al menos 0,35 puntos en el HAQ-DI con respecto al inicio en el grupo de risankizumab en comparación con el de placebo. Las mejoras en la función física se mantuvieron hasta la semana 52. En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab mostraron mejoras significativas en las puntuaciones del resumen del componente físico del SF-36 V2 y en las puntuaciones en FACIT-19g en la semana 24, en comparación con placebo, y las mejoras se mantuvieron hasta la semana 52. Al inicio del estudio, se notificó la presencia de espondilitis psoriásica en el 19,6 % de los pacientes (7,9 % diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) del estudio KEPSAKE1 y en el 19,6 % (5 % diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) de los pacientes del estudio KEPSAKE2. Los pacientes con espondilitis psoriásica evaluada clínicamente que recibieron tratamiento con risankizumab presentaron mejorías con respecto al inicio en las puntuaciones del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), en comparación con placebo en la semana 24. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 52. No hay datos suficientes que sean indicativos de la eficacia de risankizumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante confirmada por radiografía o resonancia magnética, debido al reducido número de pacientes estudiados. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al título un aplazamiento para presentar los datos de los ensayos realizados con risankizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis psoriásica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La farmacocinética de risankizumab fue similar entre los pacientes con psoriasis en placas y los pacientes con artritis psoriásica. **Absorción.** Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos de la exposición proporcional 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 0,5 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 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 (± desviación estándar) del volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>d</sub>) fue de 11,4 (± 2,7) l en los estudios en fase II 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 II, la media (± desviación estándar) del aclaramiento sistémico (CL) de risankizumab fue de 0,3 (± 0,1) l/día en pacientes con psoriasis. La semivida media de eliminación terminal de risankizumab osciló entre los 28 y 29 días en los estudios en fase II en pacientes con psoriasis. Como anticuerpo monoclonal IgG1, no cabe esperar que risankizumab se filtre 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<sub>max</sub> 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 sujetos 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 citalopram (sustrato del CYP2C19), warfarina (sustrato del CYP2C9), omeprazol (sustrato del CYP2C19), metoprolol (sustrato del CYP2D6) y midazolam (sustrato del CYP3A4) 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 el tratamiento concomitante utilizado por algunos pacientes con psoriasis en placas o artritis psoriásica durante los estudios clínicos. **Población pediátrica.** No se ha establecido la farmacocinética de risankizumab en pacientes pediátricos. **Pacientes de edad avanzada.** De los 234 pacientes con psoriasis en placas expuestos a risankizumab, 243 tenían 65 años o más y 24 pacientes, 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 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 en placas o artritis psoriásica. Como anticuerpo monoclonal IgG1, risankizumab se elimina principalmente a través del catabolismo intracelular y no cabe esperar que se metabolice 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, raza, la edad y la raza no ejercieron una influencia significativa sobre el aclaramiento de risankizumab en pacientes adultos con psoriasis en placas o artritis psoriásica.** 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 monos cynomolgus 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 (DMRHL). No se han realizado estudios de mutagenicidad y carcinogénica con risankizumab. En un estudio de toxicología a dosis repetidas de 28 semanas en monos cynomolgus con dosis de hasta 50 mg/kg por semana (aproximadamente 70 veces la exposición clínica con la DMRHL), no se observaron lesiones pre-neoplásicas ni neoplásicas, así como tampoco se detectaron efectos adversos inmunotóxicos ni cardiovasculares. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Skyrizo 150 mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada. Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético, Trietanolamina, Polisorbato 20, Agua para preparaciones inyectables, Skyrizo 75 mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada. Sulfonato disódico hexahidratado, 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. Skyrizo 150 mg en pluma precargada o en jeringa precargada se puede conservar fuera de la nevera (a una temperatura máxima de 25 °C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Skyrizo 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Jeringa precargada de vidrio con una aguja filar y capuchón, que dispone de un protector de agua automática. Skyrizo 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Jeringa precargada de vidrio con una aguja filar y capuchón, que dispone de un protector de agua automática. Skyrizo 150 mg se presenta en envases que contienen 1 pluma precargada o 1 jeringa precargada. Skyrizo 75 mg solución inyectable en jeringa precargada. Jeringa precargada de vidrio con una aguja filar y capuchón, que dispone de un protector de agua automática. Skyrizo 75 mg se presenta en envases que contienen 2 jeringas precargadas y 2 botellas impregnadas en alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Skyrizo 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. Skyrizo 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. Skyrizo 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 ligeramente amarilla 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 transudados o blancas procedentes del propio producto. Skyrizo 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. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Skyrizo 150 mg solución inyectable en pluma precargada: EU/1/19/1361/002. Skyrizo 150 mg solución inyectable en jeringa precargada: EU/1/19/1361/003. Skyrizo 75 mg solución inyectable en pluma 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:** 02/2023. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Skyrizo (risankizumab) ha sido financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado. Skyrizo (risankizumab) ha sido financiado solo o en combinación con metotrexato (MTX) 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 y que han utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y Precio:** Skyrizo 150 mg solución inyectable en pluma precargada. 1 pluma precargada. CN. 731118.8. PVL 3.833.49€ / PVL IVA 3.986.83€. Skyrizo 150 mg solución inyectable en jeringa precargada. 1 jeringa precargada. CN. 731119.5. 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) (<https://www.aemps.gub.es/>).

▼ 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 los sospechos de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada\*. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 30 mg de upadacitinib. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada. Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 45 mg de upadacitinib. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color morado, grabados con "a15" en una cara. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color rojo, grabados con "a30" en una cara. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color amarillo o amarillo mateado, grabados con "a45" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Artritis reumatoide. RINVOO está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). RINVOO se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato. Artritis psoriásica. RINVOO está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES. RINVOO se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato. Espondiloartritis axial. Espondiloartritis axial no radiográfica (EsA(n)-nr). RINVOO está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Espondilitis anquilosante. EA, espondiloartritis axial radiográfica. RINVOO está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional. Dermatitis atópica. RINVOO está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico. Colitis ulcerosa. RINVOO está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Enfermedad de Crohn\*. RINVOO está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con upadacitinib debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado upadacitinib. Posología. Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas. Dermatitis atópica. Adultos. La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. • Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MAC) y neoplasia maligna (ver sección 4.4). • Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV/MACE/neoplasia maligna (ver sección 4.4) o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día. • Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4). Adultos (de 12 a 17 años). La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 30 kg es de 15 mg una vez al día. Tratamientos tópicos concomitantes. Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestran beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento. Colitis ulcerosa. Inducción. La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio clínico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más (ver secciones 4.8 y 5.1). Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestran beneficio clínico en la semana 16. Mantenimiento. La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. • Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV/MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4). • Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV/MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio clínico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. • Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4). En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual. Interacciones. Para los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketonazolam, clonitronina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.3). Enfermedad de Crohn. Inducción. La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento. Mantenimiento. La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente. • Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV/MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4). • Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV/MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. • Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4). En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual. Interacciones. Para los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketonazolam, clonitronina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.5). Inicio de la dosis. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea < 0.5 x 10<sup>9</sup> células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea < 1 x 10<sup>9</sup> células/l o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dl (ver secciones 4.4 y 4.8). Interrupción de la dosis. Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada. La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es < 1 x 10 <sup>9</sup> células/l y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es < 0.5 x 10 <sup>9</sup> células/l y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dl y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	Evaluar al inicio y posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

**Populaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Los datos en pacientes de 75 años de edad o más son limitados. Dermatitis atópica. Para el tratamiento de la dermatitis atópica, no se recomiendan dosis superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 4.8). Para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 4.8). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más. Insuficiencia renal. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (ver sección 5.2). Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2. No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Tabla 2. Dosis recomendada en insuficiencia renal grave\*

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Inducción: 30 mg Mantenimiento: 15 mg
*Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

**Insuficiencia hepática.** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) (ver sección 5.2). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3). **Populación pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOO en niños con dermatitis atópica menores de 12 años. No se dispone de datos. No hay datos disponibles de exposición clínica en adolescentes < 40 kg (ver sección 5.2). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOO en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos. **Forma de administración.** RINVOO se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni machucar para garantizar la correcta administración de la dosis completa. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección 4.4). • Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2). • Embarazo (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• de 65 años de edad y mayores;</li> <li>• pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo);</li> <li>• pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna).</li> </ul>
---

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores. Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tafamidis (otro inhibidor de la beta amiloide) en pacientes con insuficiencia cognitiva leve (ver sección 4.8), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.8). **Medicamentos inmunosupresores.** La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMES biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede evaluar un riesgo de inmunosupresión adicional. Infecciones graves. Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis (ver sección 4.8). Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zoster multimedial, candidiasis oral sistémica y criptococcosis. No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes: • con infecciones crónicas o recurrentes • que han estado expuestos a tuberculosis • con antecedentes de infección grave u oportunista • que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o mosisis; o • con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada. Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 4.2). **Tuberculosis.** Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por la presencia de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente. **Reactivación viral.** En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej., herpes zoster). El riesgo de herpes zoster parece ser mayor en los pacientes jóvenes tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zoster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva. Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que rodeo positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que rodeo positivo para anticuerpos de superficie del virus de la hepatitis B y para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo. **Vacunación.** No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zoster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes (ver sección 5.1 para los datos sobre la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida) y el uso concomitante con upadacitinib). **Neoplasias malignas.** Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib. En un estudio a gran escala de tafamidis (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tafamidis en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se

debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. **Cáncer de piel no melanoma.** Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib (ver sección 4.8). Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel. **Anomalías hematólogicas.** Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1 x 10<sup>9</sup> células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) < 0.5 x 10<sup>9</sup> células/l y una hemoglobina < 8 g/dl en  $\leq$  1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN < 1 x 10<sup>9</sup> células/l, RAL < 0.5 x 10<sup>9</sup> células/l o una hemoglobina < 8 g/dl observados durante el tratamiento o habitual del paciente (ver sección 4.2). **Perforaciones gastrointestinales.** Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otros fuentes poscomercialización (ver sección 4.8). Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que están tomando antiinflamatorios no esteroides [AINES], corticosteroides u opioides). Los pacientes con enfermedad de Crohn activan presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presentan nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal. **Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores.** Se observaron MACE en los estudios clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tafamidis (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (MI) no mortal e ictus no mortal, con tafamidis en comparación con inhibidores del TNF. Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. **Lípidos.** El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron en vías pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad (ver guía de seguimiento en la sección 4.2). **Elevación de las transaminasas hepáticas.** El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles causas de daño hepático inducido por medicamentos. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya. **Tromboembolismo venoso.** Se observaron acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tafamidis (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV dependiente de la dosis, incluyendo TEV y EP con tafamidis en comparación con los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 "Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores" y "Neoplasias malignas"). Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas. En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se van a someter a una cirugía mayor, inmunización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV independientemente de la dosis. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado (ver secciones 4.3 y 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib. Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4. Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4. La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketonazolam, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketonazolam aumentó en un 70% y un 75% la C<sub>max</sub> y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento clínico con inhibidores potentes del CYP3A4. Para los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.2). Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib. Administración concomitante con inductores del CYP3A4. La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib. En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A4) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la C<sub>max</sub> y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4. El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib. Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos. La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A4) (reducción del 24-26% en el AUC y la C<sub>max</sub> de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la C<sub>max</sub> de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos. Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la C<sub>max</sub> de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la C<sub>max</sub> de dextrometorfano (sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibitor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib. Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a fenilpiracetam, levomegestrol, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolismo por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib. Se debe informar a las pacientes pediátricas y a sus padres/cuidadores sobre la necesidad de contactar con el médico responsable cuando la paciente tenga la primera menstruación mientras está en tratamiento con upadacitinib. **Embarazo.** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos con efectos en los fetos de las fetsos de rata y en el corazón de los fetos de conejo en caso de exposición in utero. Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con upadacitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si upadacitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de upadacitinib en la leche (ver sección 5.3). No se puede evaluar un riesgo para los recién nacidos lactantes. Upadacitinib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con upadacitinib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de upadacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq$  2% de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19.5%), aumento de la creatinina (tostuograma sanguínea) (CPK) (8.6%), aumento de la alamina transaminasa (4.3%), bronquitis (3.9%), náuseas (3.5%), neutrofilia (2.8%), tos (2.2%), aumento de la aspartato transaminasa (2.2%) e hipercolesterolemia (2.2%). En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq$  2% de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25.4%), acné (15.1%), herpes simple (8.4%), dolor de cabeza (6.3%), CPK elevada (5.5%), tos (3.2%), foliculitis (3.2%), dolor abdominal (2.9%), náuseas (2.7%), neutrofilia (2.3%), grieta (2.1%) y gripe (2.1%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4). El perfil de seguridad de upadacitinib con el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones. En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq$  3% de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19.9%), grieta (8.7%), aumento de la CPK en sangre (7.6%), anemia (7.4 %), cefalea (6.6 %), acné (6.3%), herpes zoster (6.1 %), neutrofilia (6.0 %), erupción (5.2%), neumonía (4.4 %), hipercolesterolemia (4.0%), bronquitis (3.9 %), aspartato transaminasa elevada (3.9 %), fatiga (3.9 %), foliculitis (3.6 %), alamina transaminasa elevada (3.5 %), herpes simple (3.2%) y gripe (3.2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4). El perfil de seguridad de upadacitinib en el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones. **Tabla de reacciones adversas.** El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/100 < 1/10); poco frecuentes ( $\geq$  1/1 000 < 1/100). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las bases de reacciones adversas notificadas con RINVOO en los ensayos clínicos de enfermedad reumática (15 mg), dermatitis atópica (15 mg o 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (15 mg, 30 mg y 45 mg). Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e intoxicaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (RVA) <sup>a</sup>	Bronquitis <sup>a,b</sup> Herpes zoster Herpes simple <sup>c</sup> Foliculitis Gripe Infección del tracto urinario	Neumonía Candidiasis oral Diverticulitis Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutrofilia Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria <sup>d</sup>	Reacciones de hipersensibilidad graves <sup>e,f</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia <sup>g</sup> Hiperlipidemia <sup>h</sup>	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal <sup>i,j</sup> Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné <sup>k,l</sup>	Erupción <sup>m</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK sanguínea Aumento de la ALT <sup>n</sup> Aumento de la AST <sup>n</sup> Aumento de peso	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	

<sup>a</sup> Presentadas de forma agregada. <sup>b</sup> En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes. <sup>c</sup> En los ensayos clínicos de enfermedad reumática, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente. <sup>d</sup> En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente, el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo. <sup>e</sup> Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica y angioedema. <sup>f</sup> La mayoría de los acontecimientos se notificaron como carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de la piel. <sup>g</sup> En la enfermedad de Crohn, el acné fue frecuente, y la urticaria y el aumento de peso fueron poco frecuentes. <sup>h</sup> La neumonía fue poco frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en las demás indicaciones. <sup>i</sup> La frecuencia está basada en los ensayos clínicos de enfermedad de Crohn.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Artritis reumatoide.** Infecciones. En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 27,4% en comparación con el 20,9% en el grupo de placebo. En ensayos controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 (2 630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 paciente-años. En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,2% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo. En ensayos controlados con MTX, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 0,6% en comparación con el 0,4% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 paciente-años. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo. Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis). En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 0,3% en comparación con el 0,3% en el grupo placebo. En los ensayos controlados con MTX, no hubo casos de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia y representaron el 0,2% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 paciente-años. La tasa a largo plazo de herpes zoster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 paciente-años. La mayoría de los acontecimientos de herpes zoster conllevaron la presencia de un único dermatoma y no fueron graves. Elevación de las transaminasas hepáticas. En los ensayos controlados con placebo con FAMES de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alamina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) 3 veces superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticas y transitorios. En los ensayos controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST 3 veces superior normal (LSN) en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en

comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX. Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo. Elevación de lípidos. El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 2 y a las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los ensayos controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado): • Colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/L (200 mg/dL); 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. • Colesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/L (130 mg/dL); 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. • Colesterol HDL  $\leq 1,03$  mmol/L (40 mg/dL); 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. • Triglicéridos  $\geq 2,26$  mmol/L (200 mg/dL); 25% vs. 15%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. Creatina fosfoquinasa. En ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, de hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de CPK. Se notificó un aumento de la CPK de  $> 5$  x el límite superior normal (LSN) en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones  $> 5$  x el LSN fueron transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Los valores medios de la CPK aumentaron a 4 semanas con un incremento medio de 60 U/L a las 12 semanas, y posteriormente, se mantuvieron estables en un valor aumentado, incluido con la prolongación del tratamiento. Neutropenia. En los ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células en al menos una medición en el 1,1% y  $< 0,1\%$  de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/ver sección 4.2). Los recuentos medios de neutrófilos descendieron durante 4-8 semanas. Este descenso en el recuento de neutrófilos permaneció estable en el tiempo en un valor inferior al valor basal, incluido con la prolongación del tratamiento. Artritis psoriásica. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. Se observó una tasa de infecciones graves más alta (2,6 acontecimientos por 100 paciente-años y 1,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia. Espondilitis axial. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis axial activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad. Dermatitis atópica. Infecciones. En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,9% y del 4,3% en comparación con el 3,0% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 96,5 y 109,6 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 paciente-años. Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis). En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg. La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevaron la presencia de un único dermatoma y no fueron graves. Anomalías analíticas. Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada ( $\geq 3$  x LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ( $> 5$  x LSN) y la neutropenia (RAN  $< 1 \times 10^9$  células) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatoide. En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16. Colitis ulcerosa. En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide. Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas. Infecciones. En los estudios durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID-19, infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis). En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves durante el 3,9% durante el tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 eventos por 100 paciente-años, respectivamente. Anomalías analíticas. En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ( $\geq 3$  x LSN), los valores de CPK ( $> 5$  x LSN) y la neutropenia (RAN  $< 1 \times 10^9$  células) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatoide y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg. En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a  $0,5 \times 10^9$  células en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a  $0,5 \times 10^9$  células en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN  $< 0,5 \times 10^9$  células/ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo. Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado): • Colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/L (200 mg/dL); 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. • Colesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/L (130 mg/dL); 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. • Colesterol HDL  $\leq 1,03$  mmol/L (40 mg/dL); 79% vs. 38%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. • Triglicéridos  $\geq 2,26$  mmol/L (200 mg/dL); 6% vs. 4%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. Enfermedad de Crohn. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib. Infecciones graves. En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg y en el de placebo fue del 1,9% y 1,7%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 5,7%, respectivamente, en comparación con el 4,5% en el grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales. Perforaciones gastrointestinales. Durante el periodo controlado con placebo en los ensayos clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%). En el periodo controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente de cada grupo tratado con placebo (0,1 por 100 paciente-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 paciente-año) y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 paciente-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,9 por 100 paciente-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo. Anomalías analíticas. En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ( $\geq 3$  x LSN), los valores de CPK ( $> 5$  x LSN), la neutropenia (RAN  $< 1 \times 10^9$  células) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatoide, dermatitis atópica y colitis ulcerosa. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg. En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a  $0,5 \times 10^9$  células en al menos una medición en el 2,2% y 2,0% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a  $0,5 \times 10^9$  células en al menos una medición en el 4,6%, 5,2% y 1,8% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN  $< 0,5 \times 10^9$  células/ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo. En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de  $8$  g/dl en al menos una medición en el 2,7% y 1,4% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de  $8$  g/dl en al menos una medición en el 1,4%, 4,4% y 2,8% de los pacientes en los grupos de upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a una Hb  $< 8$  g/dl (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo. Pacientes de edad avanzada. En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg. En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4). Población pediátrica. Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación. 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.notiferm.es](http://www.notiferm.es); 4.9 Sobredosis. En los ensayos clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 80 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, código ATC: L04A44. Mecanismo de acción. Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citocinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en pares para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citocinas inflamatorias, mientras que JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos. En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK3 con selectividad funcional sobre los receptores de citocinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La dermatitis atópica está mediada por citocinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- $\gamma$ ) que transducen las señales a través de la vía JAK1. La inhibición de JAK1 con upadacitinib reduce la señalización de muchos mediadores que controlan los signos y síntomas de la dermatitis atópica, como las lesiones cutáneas eczematosas y el prurito. Las citocinas proinflamatorias (incluyendo IL-6, IL-7, IL-15 e IFN- $\gamma$ ) transducen señales a través de la vía JAK1 y están involucradas en la patogénesis de la colitis ulcerosa. La inhibición de JAK1 con upadacitinib modula la señalización de citocinas dependientes de las JAK, poniendo de manifiesto la carga inflamatoria y los signos y síntomas de la colitis ulcerosa. Efectos farmacodinámicos. Inhibición de la fosforilación de STAT3 por IL-6 y de STAT5 por IL-7. En voluntarios sanos, la administración de upadacitinib (formulación de liberación inmediata) se tradujo en una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 (JAK1/JAK2) y de STAT5 por IL-7 (JAK1/JAK3) en la sangre. La inhibición máxima se observó 1 hora después de la administración y volvió prácticamente al valor inicial al final del intervalo de administración. Linfocitos. En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció con un pequeño y transitorio incremento del RAL medio con respecto al valor basal hasta la semana 36, que gradualmente volvió al nivel basal, o a un valor cercano, con la continuación del tratamiento. PCR de alta sensibilidad. En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció con reducciones con respecto al valor basal en los niveles medios de PCR de alta sensibilidad ya en la semana 1, que se mantuvieron con la continuación del tratamiento. Estudio de vacunas. Se evaluó la influencia de upadacitinib en la respuesta humoral tras la administración de la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida) en 111 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con upadacitinib 15 mg (n=87) o 30 mg (n=24). El 97% de los pacientes (n=108) recibieron metotrexato de forma concomitante. La variable primaria fue la proporción de pacientes con una respuesta humoral satisfactoria definida como un aumento  $\geq 2$  veces en la concentración de anticuerpos desde el inicio hasta la semana 4 en al menos 6 de los 12 antígenos neumocócicos (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F). Los resultados en la semana 4 demostraron una respuesta humoral satisfactoria en el 67,5% (IC 95% 57,4, 77,5) en el 56,5% (IC 95% 36,3, 76,8) de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente. Eficacia clínica y seguridad. Artritis reumatoide. La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluó en cinco ensayos de fase 3 aleatorizados, doble ciego y multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave y que cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 (ver Tabla 4). Los pacientes de 18 años o más fueron aptos para participar. Se requirió la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas y signos de inflamación sistémica en función del aumento de la PCR de alta sensibilidad en el estado basal. Cuatro estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta 5 años, y un estudio (SELECT-COMPARE) incluyó una extensión a largo plazo de hasta 10 años. El análisis principal para cada uno de estos estudios incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de upadacitinib o placebo, y se utilizó la imputación de los no respondedores para la variable cualitativa. En todos los ensayos de fase 3, la eficacia observada con upadacitinib 15 mg una vez al día fue similar, por lo general, a la observada con upadacitinib 30 mg una vez al día.

Tabla 4. Resumen de los Ensayos Clínicos

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
SELECT-EARLY	Sin tratamiento previo con MTX (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable primaria: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 24</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX* (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 14</li> <li>Remisión clínica (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Rigidez matutina</li> </ul>

SELECT-NEXT	RI-FAMEc* (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>Remisión clínica (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (CDAI)</li> <li>Rigidez matutina</li> <li>FACT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	RI-MTX* (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Placebo</li> <li>Adalimumab 40 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable primaria: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en comparación con adalimumab</li> <li>Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (CDAI)</li> <li>Rigidez matutina</li> <li>FACT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	RI-FAMEc* (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>ACR20</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>

Abreviaturas: ACR20 (p 50) = mejoría  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$ ) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); FAMEc = fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad biológico; PCR = Proteína C-reactiva; DAS28 = índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; mTSS = puntuación total de Sharp modificada; FAMEc = fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad convencional sintético; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; SF-36 PCS = Resumen del componente físico del Cuestionario de Salud (SF-36); CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad; FACT-F = Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; n = número aleatorizado. \* Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX ni habían recibido más de 3 dosis de MTX semanales. \* Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX. \* Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a los FAMEc y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEc eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada ( $< 3$  meses) y habían suspendido el FAMEc debido a intolerabilidad. \* Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEc (excepto adalimumab) eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada ( $< 3$  meses) y habían suspendido el FAMEc debido a intolerabilidad. \* Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente o intolerancia a, al menos, un FAMEc.

**Respuesta clínica. Remisión y baja actividad de la enfermedad.** En los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzó una baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR  $< 3,2$ ) y remisión clínica (DAS28-PCR  $< 2,6$ ) en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 5). En comparación con adalimumab, en el estudio SELECT-COMPARE se alcanzaron tasas significativamente mayores de baja actividad de la enfermedad en la semana 12. En general, tanto las tasas de baja actividad de la enfermedad como las de remisión clínica fueron consistentes en todas las poblaciones de pacientes, con o sin MTX. A los 3 años, 297/651 (45,6%) y 111/327 (33,9%) pacientes permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado de forma aleatoria, upadacitinib 15 mg o MTX en monoterapia, respectivamente, en SELECT-COMPARE y 216/317 (68,1%) y 149/315 (47,3%) pacientes permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado de forma aleatoria, upadacitinib 15 mg o MTX en monoterapia, respectivamente, en SELECT-EARLY. En los pacientes que permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado, la baja actividad de la enfermedad y la remisión clínica se mantuvieron hasta 3 años. Respuesta ACR. En todos los estudios, más pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 semanas en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 5). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las respuestas, observándose los mayores resultados ACR20 a partir de la semana 1. Se observaron unas tasas de combinación duraderas; con o sin MTX y los pacientes que recibieron ACR20/50/70 se mantuvieron hasta 3 años en los pacientes que permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado. El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado mejoras en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR de alta sensibilidad.

Tabla 5. Respuesta y remisión

Estudio	SELECT-EARLY		SELECT-MONO		SELECT-NEXT		SELECT-COMPARE			SELECT-BEYOND	
	Sin tratamiento previo con MTX		RI-MTX		RI-FAMEc		RI-MTX			RI-FAMEc	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	661	651	327	169	164
Semana	<b>LOA DAS28-PCR <math>\leq 3,2</math> (% de pacientes)</b>										
12/14*	28	53*	19	45*	17	49*	14	45*	29	14	43*
24/26*	32	60*					18	55*	39		
48	39	59*					50*	35			
<b>CR DAS28-PCR <math>\leq 2,6</math> (% de pacientes)</b>											
12/14*	14	36*	8	28*	10	31*	6	29*	18	9	29*
24/26*	18	48*					9	41*	27		
48	29	49*					38	28			
<b>ACR20 (% de pacientes)</b>											
12/14*	54	76*	41	68*	36	64*	36	71*	63	28	65*
24/26*	59	79*					36	67*	57		
48	57	74*					66	54			
<b>ACR50 (% de pacientes)</b>											
12/14*	28	52*	15	42*	15	38*	15	45*	29	12	34*
24/26*	33	60*					21	54*	42		
48	43	63*					49	40			
<b>ACR70 (% de pacientes)</b>											
12/14*	14	32*	3	23*	6	21*	5	25*	13	7	12
24/26*	18	44*					10	35*	23		
48	29	51*					36*	23			
<b>CDAI <math>\leq 10</math> (% de pacientes)</b>											
12/14*	30	46*	25	35	19	40*	16	40*	30	14	32*
24/26*	38	56*					22	53*	38		
48	43	60*					47*	34			

Abreviaturas: ACR20 (p 50) o 70) = mejoría  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$  o 70%) del Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad; CR = Remisión clínica; PCR = Proteína C-reactiva; DAS28 = Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; RI = paciente con respuesta insuficiente; LOA = Baja actividad de la enfermedad; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib. \*SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND. \*SELECT-MONOTHERAPY. \*SELECT-EARLY. \*SELECT-COMPARE. \*p en comparaciones múltiples  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX. \*p en comparaciones múltiples  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX. \*p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX. \*p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con adalimumab. \*p nominal  $\leq 0,05$  upadacitinib en comparación con adalimumab. \*p nominal  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX. \*p nominal  $< 0,05$  upadacitinib en comparación con MTX. Nota: Datos a la Semana 48 procedentes del análisis sobre el Full Analysis Set (FAS) del grupo aleatorizado utilizando la imputación de los no respondedores

**Respuesta radiográfica.** Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular utilizando la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular, en las semanas 24/26 y la semana 48 en SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE. El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y en monoterapia en comparación con MTX en el SELECT-EARLY (Tabla 6). Los análisis de los índices de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS  $\leq 0$ ) fue significativamente mayor con upadacitinib 15 mg en ambos estudios. La inhibición de la progresión del daño estructural articular se mantuvo hasta la semana 96 en ambos estudios en los pacientes que permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado con upadacitinib 15 mg (según los resultados disponibles de 327 pacientes en SELECT-COMPARE y 238 pacientes en SELECT-EARLY).

Tabla 6. Cambios radiográficos

Estudio	SELECT-EARLY			SELECT-COMPARE	
---------	--------------	--	--	----------------	--

Abreviaturas: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib. \* Los datos que se muestran son medias. † Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y otras actividades. ‡ SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE. † p en comparaciones múltiples < 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX. \* p nominal < 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX. † p nominal < 0,001 upadacitinib en comparación con adalimumab.

En los estudios SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, y SELECT-COMPARE el tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una mejoría significativamente mayor en la duración media de la rigidez articular matutina en comparación con placebo o MTX. En los ensayos clínicos, los pacientes tratados con upadacitinib notificaron mejorías significativas en la calidad de vida, mediante el Cuestionario abreviado (36) Cuestionario de Salud (SF-36), el Resumen del Componente Físico comparado con placebo y MTX. Además, los pacientes tratados con upadacitinib notificaron mejorías significativas en la fatiga, medida a través de la escala de Evaluación Funcional del tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACT-F), en comparación con placebo. Aritmis psoriasisica. La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día se evaluaron en dos ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años o más con artritis psoriasisica activa de moderada a grave. Todos los pacientes presentaban artritis psoriasisica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriasisica (CASPAR, por sus siglas en inglés), al menos 3 articulaciones dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa o antecedentes de psoriasis en placas. En ambos estudios, la variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACRO2 en la semana 12. SELECT-PsA 1 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 1.706 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME no biológico. Al inicio del estudio, 1.333 pacientes (82%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 1.084 pacientes (64%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 311 pacientes (18%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día, adalimumab, o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día de manera enmascarada. El estudio SELECT-PsA 1 incluyó un período de extensión a largo plazo de hasta 5 años. SELECT-PsA 2 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 642 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME biológico. Al inicio del estudio, 296 pacientes (46%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 222 pacientes (33%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 144 pacientes (22%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día de manera enmascarada. El estudio SELECT-PsA 2 incluyó un período de extensión a largo plazo de hasta 3 años. **Respuesta clínica.** En ambos estudios, una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativamente tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ACRO2 en comparación con placebo en la semana 12 (Tabla 8). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las respuestas observándose las mayores respuestas ACRO2 tan pronto como en la semana 2. El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas/sensibles a la palpación e inflamadas; evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor, y PCR de alta sensibilidad en comparación con placebo. En SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg demostró la no inferioridad en comparación con adalimumab en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACRO2 en la semana 12; no obstante, no se pudo demostrar la superioridad frente a adalimumab. En ambos estudios, se observaron respuestas consistentes tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato en todas las variables primarias y secundarias. La eficacia de upadacitinib 15 mg se demostró independientemente de los subgrupos evaluados que incluyeron IMC inicial, PCR de alta sensibilidad inicial y número previo de FAMES no biológicos (< 1 o > 1).

**Tabla 8: Respuesta clínica en SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2**

Estudio	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico			SELECT-PsA 2 RI-FAMEb		
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
N	423	429	429	212	211	211
<b>ACRO2, % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	36 (22, 41)	71 (66, 75) <sup>†</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (60, 64)	57 (60, 64)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)		35 (28, 41) <sup>†*</sup>	-	33 (24, 42) <sup>†*</sup>		
Semana 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (63, 66)	59 (63, 66)
Semana 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (63, 66)	60 (63, 66)
<b>ACRO, % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)	32 (26, 38)
Semana 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)	38 (32, 45)
Semana 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)	41 (34, 47)
<b>ACRO7, % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)	9 (5, 12)
Semana 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 23)	19 (14, 23)
Semana 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)	24 (18, 30)
<b>MDA, % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)	17 (12, 22)
Semana 24	12 (8, 15)	37 (32, 41) <sup>†</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>†</sup>	25 (19, 31) <sup>†</sup>
Semana 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)	29 (23, 36)
<b>Resolución de la entesitis (LEI = 0), % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)	39 (31, 47)
Semana 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)	47 (42, 53)	15 (8, 21)	43 (34, 51)	43 (34, 51)
Semana 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)	43 (34, 51)
<b>Resolución de la dactilitis (LDI = 0), % de pacientes (IC del 95%)</b>						
Semana 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)	64 (51, 76)
Semana 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)	58 (45, 71)
Semana 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)	51 (38, 64)
<b>PAS75, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>						
Semana 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>†</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)	52 (44, 61)
Semana 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)	54 (45, 62)
Semana 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)	52 (44, 61)
<b>PAS90, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>						
Semana 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)	35 (26, 43)
Semana 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)	36 (28, 44)
Semana 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)	41 (32, 49)

Abreviaturas: ACRO2 (p 50 o 70) = mejoría > 20% (o > 50% o > 70%) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MDA = actividad mínima de la enfermedad; PAS75 (p 90) = mejoría > 75% (o > 90%) en el índice de gravedad y área de la psoriasis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib. Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis. \* En los pacientes con entesitis al inicio del estudio (n = 241, 270 y 265, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 144 y 133, respectivamente, para SELECT-PsA 2). † En los pacientes con dactilitis al inicio del estudio (n = 126, 136 y 127, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 84 y 55, respectivamente, para SELECT-PsA 2). ‡ En los pacientes con > 3% de superficie corporal con psoriasis al inicio del estudio (n = 211, 214 y 211, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 131 y 130, respectivamente, para SELECT-PsA 2). \* Variable primaria. † p en comparaciones múltiples < 0,001 upadacitinib en comparación con placebo. ‡ p en comparaciones múltiples < 0,001 upadacitinib en comparación con adalimumab (ensayo de no inferioridad).

**Respuesta radiográfica.** En el estudio SELECT-PsA 1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio con respecto al inicio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de disminución del espacio articular en la semana 24. El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a una mayor inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con el placebo en la semana 24 (Tabla 9). Las puntuaciones de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con las puntuaciones globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS < 0,5) fue mayor con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo en la semana 24.

**Tabla 9: Cambios radiográficos en SELECT-PsA 1**

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Puntuación total de Sharp modificada, cambio medio con respecto al inicio (IC del 95%)</b>			
Semana 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) <sup>†</sup>	0,01 (-0,11, 0,13)
Semana 56 <sup>†</sup>	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
<b>Proporción de pacientes sin progresión radiográfica<sup>†</sup>, % (IC del 95%)</b>			
Semana 24	92 (83, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Semana 56 <sup>†</sup>	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)

Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib. † Todos los datos de placebo en la semana 56 se extrajeron mediante extrapolación lineal. ‡ Sin progresión radiográfica definida como cambio en la mTSS < 0,5. \* p en comparaciones múltiples < 0,001 upadacitinib en comparación con placebo.

**Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud.** En SELECT-PsA 1, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física en la semana 12 con respecto al inicio según la evaluación mediante HAQ-DI (-0,42 [IC del 95%: -0,47, -0,37]) en comparación con placebo (-0,14 [IC del 95%: -0,18, -0,09]); la mejoría en los pacientes tratados con adalimumab fue del -0,34 [IC del 95%: -0,38, -0,29]. En SELECT-PsA 2, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en HAQ-DI en la semana 12 con respecto al inicio (-0,30 [IC del 95%: -0,37, -0,24]) en comparación con placebo (-0,10 [IC del 95%: -0,16, -0,03]). La mejoría en la función física se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF36v2. En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg experimentaron una mayor mejoría estadísticamente significativa con respecto al inicio en la puntuación del resumen del componente físico en comparación con placebo en la semana 12. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios. Los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg experimentaron mejorías estadísticamente significativas con respecto al inicio en cuanto a la fatiga, según se determinó mediante la puntuación FACT-F, en la semana 12 en comparación con placebo en ambos estudios. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios. Al inicio del estudio, se notificó espondilitis psoriasisica en el 31% y el 34% de los pacientes de los estudios SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2, respectivamente. Los pacientes con espondilitis psoriasisica tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías con respecto al inicio en el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con placebo en la semana 24. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios. Espondilitis axial. Espondilitis axial no radiográfica. La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes de 18 años de edad o más con espondilitis axial no radiográfica activa. El estudio SELECT-PsA 2 (EspAx-nr) fue un ensayo clínico controlado con placebo de 32 semanas de duración realizado en 314 pacientes con espondilitis axial no radiográfica activa con respuesta inadecuada a al menos dos AINEs, intolerancia o contraindicación para AINEs. Los pacientes debían presentar signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) (definido como > límite superior normal) o sarcofagos en imagen por resonancia magnética (RM), y sin evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes presentaban enfermedad activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) > 4 y la evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar > 4 según una Escala de Valoración Numérica (NRS) de 0-10 en las visitas de Selección y de Inicio. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de espondilitis axial no radiográfica durante una media de 9,1 años y el 29,1 % de los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con FAMEc. El 32,9 % de los pacientes presentaban una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAMES biológicos. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg una vez al día o placebo. En la semana 52, todos los pacientes aleatorizados a placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg una vez al día. La variable primaria era la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta en la Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondilitis Axiales 40 (ASAS40) en la semana 14. El estudio incluyó una extensión a largo plazo de hasta 2 años. Hasta la fecha, solo se han presentado y están disponibles datos de eficacia hasta la semana 14. **Respuesta clínica.** En SELECT-PsA 2 (EspAx-nr), una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativamente tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 10). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento en todos los puntos temporales desde la semana 2 a la semana 14. El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación del dolor lumbar total, inflamación y función) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR de alta sensibilidad en comparación con placebo en la semana 14. Se demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg en subgrupos que incluyeron sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondilitis axial no radiográfica, PCR de alta sensibilidad inicial, sacroilitis por RM y uso previo de FAMES biológicos.

**Tabla 10: Respuesta clínica en SELECT-AXIS 2 (EspAx-nr)**

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>		
Semana 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1, 52,7)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)		22,2 (12,1, 32,3) <sup>†*</sup>
<b>ASAS20, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>		
Semana 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) <sup>†</sup>
<b>Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) <sup>†</sup>
<b>BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) <sup>†</sup>
<b>Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)</b>		
Semana 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) <sup>†</sup>
<b>Enfermedad inactiva ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) <sup>†</sup>
<b>Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) <sup>†</sup>

Abreviaturas: ASAS20 (p ASAS40) = mejoría > 20% (o > 40%) según la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondilitis Axiales; ASDAS-PCR = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante para la proteína C-reactiva; BASDAI = índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath; PBO = placebo; UPA = upadacitinib. † Una respuesta de ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría > 20% (> 40%) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de > 1 (≥ 2) unidades (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento > 20% y > 1 unidad para ASAS20 o empeoramiento de > 0 unidades para ASAS40). \* Multiplicidad controlada p < 0,001 upadacitinib vs placebo. † Multiplicidad controlada p < 0,001 upadacitinib vs placebo. Para las variables binarias, los resultados se basan en el análisis de la imputación para un respondedor junto con imputación múltiple. Para las variables continuas, los resultados se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.

**Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud.** Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante BASFí en la semana 14. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en el dolor lumbar total y el dolor lumbar nocturno en comparación con placebo en la semana 14. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y la salud general según el índice ASAS y ASASQI, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14. Medida objetiva de la inflamación. Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación del Consorcio de Investigación de Espondilitis de Canadá (SPARCC) con respecto al inicio para las articulaciones sacroilíacas. En la semana 14, se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo. Espondilitis anquilosante (EA, espondilitis axial radiográfica). La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años o más con espondilitis anquilosante activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) > 4 y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor lumbar > 4. Ambos estudios incluyeron una extensión a largo plazo de hasta 2 años. SELECT-AXIS 1 fue un ensayo clínico controlado con placebo de 14 semanas de duración realizado en 187 pacientes con espondilitis anquilosante con una respuesta inadecuada a al menos dos AINEs, intolerancia o contraindicación para AINEs y sin exposición previa a FAMES biológicos. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de espondilitis anquilosante durante una media de 14,4 años y aproximadamente el 10% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con FAMES. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg una vez al día o placebo. En la semana 14, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg una vez al día. La variable primaria era la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta en la Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondilitis Axiales 40 (ASAS40) en la semana 14. **Respuesta clínica.** En ambos estudios, una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 11). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento a partir de la semana 2 en SELECT-AXIS 1 y en la semana 4 en SELECT-AXIS 2 (EA) para ASAS40. El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación total del dolor lumbar, inflamación y función) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR de alta sensibilidad, en la semana 14 en comparación con placebo. Se demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg independientemente de los subgrupos evaluados que incluyeron sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondilitis anquilosante, PCR de alta sensibilidad inicial y uso previo de FAMES biológicos.

**Tabla 11: Respuesta clínica.**

Grupo de tratamiento	SELECT-AXIS 1. Sin tratamiento previo con FAMEb		SELECT-AXIS 2 (EA). RI-FAMEb	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
<b>ASAS40, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>				
Semana 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0, 23,4)	44,5 (37,8, 51,3)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)		26,1 (12,6, 39,5) <sup>†*</sup>		26,4 (17,9, 34,9) <sup>†</sup>
<b>ASAS20, % de pacientes (IC del 95%)<sup>†</sup></b>				
Semana 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) <sup>†</sup>	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) <sup>†</sup>
<b>Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>				
Semana 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) <sup>†</sup>	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) <sup>†</sup>
<b>BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)</b>				
Semana 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) <sup>†</sup>	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) <sup>†</sup>
<b>Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)</b>				
Semana 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) <sup>†</sup>	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) <sup>†</sup>
<b>Enfermedad inactiva ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>				
Semana 14	0	16,1 (8,7, 23,6) <sup>†</sup>	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) <sup>†</sup>
<b>Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>				
Semana 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) <sup>†</sup>	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) <sup>†</sup>
<b>Mejoría principal ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>				
Semana 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) <sup>†</sup>	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) <sup>†</sup>

\* Una respuesta ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría > 20% (> 40%) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de > 1 (≥ 2) unidades (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento > 20% y > 1 unidad para ASAS20 o empeoramiento de > 0 unidades para ASAS40). † Multiplicidad controlada p < 0,001 upadacitinib vs placebo. \* Multiplicidad controlada p < 0,001 upadacitinib vs placebo. † Multiplicidad controlada p < 0,001 upadacitinib vs placebo. † Análisis post-hoc para SELECT-AXIS 1, sin multiplicidad controlada. Para las variables binarias, los resultados de la semana 14 se basan en el análisis de la imputación de los no respondedores (SELECT-AXIS 1) e imputación para no respondedores junto con imputación múltiple (SELECT-AXIS 2 [AS]). Para las variables continuas, los resultados de la semana 14 se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.

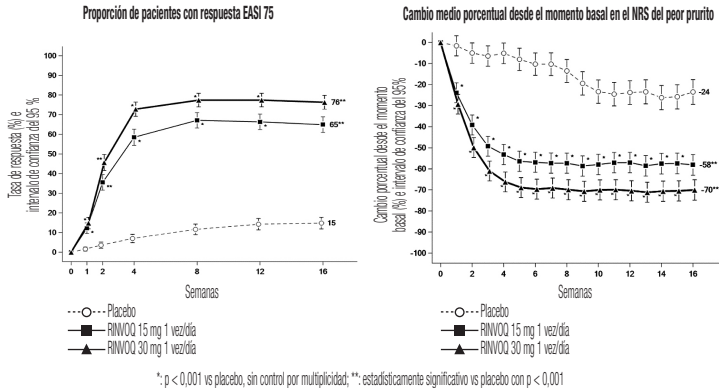
En SELECT-AXIS 1, la eficacia se mantuvo durante 2 años según la evaluación mediante las variables presentadas en la Tabla 11. **Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud.** En ambos estudios, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante el índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath (BASFí) en la semana 14. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en BASFí se mantuvo durante 2 años. En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en el dolor lumbar total y el dolor lumbar nocturno en comparación con placebo en la semana 14. En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y la salud global según la medición del índice de salud ASAS y ASASQI, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14. **Entesitis.** En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes con entesitis persistente (n = 310) tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la entesitis en comparación con placebo, medida por el cambio desde el inicio en la puntuación de entesitis de la espondilitis anquilosante de Maastricht (MASES) en la semana 14. **Movilidad de la columna.** En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la movilidad de la columna en comparación con placebo, medida por el cambio desde el inicio en el índice de movilidad de Bath para la espondilitis anquilosante (BASMI) en la semana 14. **Medida objetiva de la inflamación.** Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación SPARCC con respecto al inicio para la columna vertebral. En ambos estudios, en la semana 14 se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en la columna vertebral en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en la inflamación según evaluación por RM se mantuvo durante 2 años. **Dermatitis atópica.** La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día se evaluó en tres ensayos multicéntricos de fase 3, aleatorizados, doble ciego (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 y AD UP) en un total de 2.584 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó upadacitinib en 344 pacientes adolescentes y 2.240 adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave no controlada adecuadamente con medicación tópica. Al inicio del estudio, los pacientes tenían que presentar una puntuación > 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador (IGA-AD) [Investigator's Global Assessment (IGA)], en la evaluación global de la



EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>a</sup> (12,21)	27 <sup>a</sup> (22,32)	1	14 <sup>a</sup> (10,18)	19 <sup>a</sup> (14,23)	1	12 <sup>a</sup> (8,16)	23 <sup>a</sup> (18,27)
NRS del prurito <sup>b</sup> (mejoría de ≥ 4 puntos)	12 (8,16)	52 <sup>a</sup> (46,58)	66 <sup>a</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>a</sup> (36,48)	60 <sup>a</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>a</sup> (46,58)	64 <sup>a</sup> (58,69)
<b>Criterios de evaluación iniciales, % de respondedores (IC del 95%)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (Semana 2)	4 (1,6)	39 <sup>a</sup> (32,44)	47 <sup>a</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>a</sup> (27,39)	44 <sup>a</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>a</sup> (26,36)	44 <sup>a</sup> (38,50)
NRS del prurito (mejoría de ≥ 4 puntos en la semana 1) <sup>b</sup>	0 (0,1)	15 <sup>a</sup> (11,19)	20 <sup>a</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>a</sup> (4,11)	16 <sup>a</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>a</sup> (8,16)	19 <sup>a</sup> (15,24)

Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOO); PBO = placebo. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores. El número y porcentaje de pacientes que fueron imputados como no respondedores para EASI 75 y VIGA-AD 0/1 en la semana 16 debido al uso de tratamiento de rescate en los grupos de placebo, upadacitinib 15 mg y upadacitinib 30 mg, respectivamente, fueron 132 (47,0%), 51 (11,0%), 16 (6,6%) en MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,0%) en MEASURE UP 2, y 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) en AD UP. <sup>a</sup> Basado en el número de sujetos aleatorizados. <sup>b</sup> Respondedor se definió como un paciente con una puntuación VIGA-AD de 0 a 1 ("acaramiento total de la piel" o "acaramiento casi total de la piel") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0 a 4. <sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación basal NRS del prurito > 4). <sup>d</sup> Estadísticamente significativo vs placebo con p < 0,001. <sup>e</sup> p < 0,001 vs placebo, sin control por multiplicidad. <sup>f</sup> Se observaron mejorías estadísticamente significativas vs placebo tan pronto como 1 día después del inicio de upadacitinib 30 mg y 2 días tras el inicio de upadacitinib 15 mg en MEASURE UP 1 y 2.

Figura 1: Proporción de pacientes que logran una respuesta EASI 75 y cambio medio porcentual desde el momento basal del NRS del peor prurito en MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2



\*: p < 0,001 vs placebo, sin control por multiplicidad; \*\*: estadísticamente significativo vs placebo con p < 0,001

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (sexo, edad, sexo, raza y tratamiento sistémico previo con inmunosupresores) fueron consistentes con los resultados de la población total del estudio. En los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg o 30 mg los resultados en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52. Calidad de vida/resultados notificados por el paciente.

Tabla 13: Resultados notificados por el paciente de upadacitinib en la semana 16

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Número de pacientes aleatorizados	281	281	285	278	276	282
<b>% de respondedores (IC del 95%)</b>						
ADerm-SS Dolor cutáneo (mejoría de ≥ 4 puntos) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>a</sup> (47,60)	63 <sup>a</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>a</sup> (43,56)	65 <sup>a</sup> (59,71)
ADerm-SS Sueño (mejoría de ≥ 12 puntos) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>a</sup> (48,62)	66 <sup>a</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>a</sup> (44,57)	62 <sup>a</sup> (56,69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>a</sup> (25,36)	41 <sup>a</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>a</sup> (19,29)	38 <sup>a</sup> (32,44)
Aniedad en escala HADS < 8 y depresión en escala HADS < 8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>a</sup> (37,54)	49 <sup>a</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>a</sup> (38,54)	56 <sup>a</sup> (48,64)

Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOO); PBO = placebo; DLQI = Índice de calidad de vida en dermatología; HADS = Escala de ansiedad y depresión hospitalaria. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores. Los valores del umbral especificados corresponden a la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) que se utilizó para determinar la respuesta. <sup>a</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación en la evaluación - DMCI en el momento basal). <sup>b</sup> ADerm-SS Sueño evalúa la dificultad para dormir, el impacto en el sueño y el despertar nocturno debido a la DA. <sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con DLQI > 1 en el momento basal). <sup>d</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con ansiedad en escala HADS ≥ 8 o depresión en escala HADS ≥ 8 en el momento basal). <sup>e</sup> Estadísticamente significativo vs placebo con p < 0,001.

Colitis ulcerosa. La eficacia y seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción idénticos, UC 1 (UACHEVE Induction) y UC 2 (UACCOMPLISH) y un estudio de mantenimiento UC-3 (UACHEVE Maintenance). La actividad de la enfermedad se basó en la puntuación de Mayo adaptado (sistema de puntuación de Mayo excluyendo la Evaluación global del médico (aMS, por sus siglas en inglés), con un rango de 0 a 9 y tiene tres subpuntuaciones, cada una con puntuaciones de 0 (normal) a 3 (más grave): subpuntuación de frecuencia de deposición (SFS), subpuntuación de sangrado rectal (RBS) y una subpuntuación endoscópica (ES) evaluada de forma centralizada. Estudios de inducción (UC-1 y UC-2). En UC-1 y UC-2, se aleatorizó a 988 pacientes (473 y 515 pacientes, respectivamente) a upadacitinib 45 mg una vez al día o placebo durante 8 semanas con una tasa de distribución del tratamiento de 2:1 y se incluyeron en el análisis de eficacia. Todos los pacientes reclutados presentaban colitis ulcerosa activa de moderada a grave definida como una aMS de 5 a 9, con una ES de 2 o 3 y habían fallado a un tratamiento previo incluyendo respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un tratamiento previo, biológico y/o convencional. Se observó fracaso a al menos 1 tratamiento biológico previo (fracaso a biológico previo) en el 52% (246/473) y el 51% (262/515) de los pacientes, respectivamente. Se observó fracaso a tratamiento convencional previo pero no a biológicos (sin fracaso a biológico previo) en el 48% (227/473) y el 49% (253/515) de los pacientes, respectivamente. En el momento basal, en UC-1 y UC-2, el 39% y 37% de los pacientes estaban tratados con corticosteroides, el 1,1% y 0,6% con metotrexato y el 68% y 69% con inmunosupresores. El tratamiento concomitante con tiorina no se permitió durante los estudios. La actividad de la enfermedad del paciente fue moderada (aMS ≥ 5, ≤ 7) en el 61% y 60% de los pacientes y grave (aMS > 7) en el 39% y 40% de los pacientes. La variable primaria fue la remisión clínica según aMS en la semana 8. La Tabla 14 muestra las variables primarias y secundarias principales incluyendo respuesta clínica, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

Tabla 14: Porcentaje de pacientes que cumplen con las variables de eficacia primarias y secundarias principales en la semana 8 en los estudios de inducción UC-1 y UC-2.

Variable	UC-1 (UACHEVE)			UC-2 (UACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Diferencia entre tratamientos (IC 95%)
Remisión clínica <sup>a</sup>	0,4%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	4,8%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Respuesta clínica <sup>a</sup>	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	42,1%	81,6%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Curación mucosa <sup>a</sup>	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	13,2%	46,6%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Curación mucosa histológica-endoscópica <sup>a</sup>	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Curación mucosa profunda <sup>a</sup>	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = puntuación de Mayo adaptado, según el sistema de puntuación de Mayo (excluyendo la Evaluación global del médico), con un rango de 0 a 9 y tiene tres subpuntuaciones, cada una con puntuaciones de 0 (normal) a 3 (más grave); subpuntuación de frecuencia de deposición (SFS), subpuntuación de sangrado rectal (RBS) y una subpuntuación endoscópica (ES) evaluada de forma centralizada. <sup>a</sup> El número de pacientes de "Fracaso a biológico previo" en UC-1 y UC-2 es de 78 y 89 en el grupo placebo, y 160 y 173 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente; el número de pacientes de "Sin fracaso a biológico previo" en UC-1 y UC-2 es de 76 y 85 en el grupo placebo, y 151 y 168 en el grupo de upadacitinib 45 mg, respectivamente. \* p < 0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC 95%). <sup>b</sup> Según aMS: SFS ≤ 1 y no superior que en el momento basal; RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad. <sup>c</sup> Según aMS: reducción de ≥ 2 puntos y ≥ 30% desde el inicio y una reducción en la RBS ≤ 1 desde el inicio o una RBS absoluta ≤ 1. <sup>d</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad. <sup>e</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad y puntuación de Geóbes ≤ 3,1 (que indica la infiltración de neutrófilos en < 5% de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). <sup>f</sup> ES = 0, puntuación de Geóbes < 2 (que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o lámina propia y ausencia de recuento elevado de eosinófilos, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Actividad de la enfermedad y síntomas. La puntuación parcial de Mayo adaptado (pMS, por sus siglas en inglés) comprende SFS y RBS. La respuesta clínica según la pMS se define como una disminución de ≥ 1 punto y ≥ 30% desde el basal, así como una disminución en RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo según la pMS desde la semana 2 (UC-1: 60,1% vs. 27,3% y UC-2: 63,3% vs. 25,9%). Extensión de la inducción. Un total de 125 pacientes en UC-1 y UC-2 que no alcanzaron una respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con upadacitinib 45 mg una vez al día entraron en una fase de extensión de la inducción abierta de 8 semanas. Después del tratamiento de 8 semanas más (un total de 16 semanas) con upadacitinib 45 mg una vez al día, el 40,3% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica según aMS. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg una vez al día, el 35,7% y 66,7% de los pacientes mantuvieron una respuesta clínica según aMS (el 19,0% y 33,3% de los pacientes alcanzaron remisión clínica según aMS en la semana 52 con tratamiento de upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día, respectivamente. Estudio de mantenimiento (UC-3). El análisis de eficacia del UC-3 se evaluó en 451 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según aMS con un tratamiento de inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg una vez al día. Se aleatorizó a los pacientes para recibir upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo una vez al día durante un período de hasta 52 semanas. La variable primaria fue la remisión clínica según aMS en la semana 52. La Tabla 15 muestra las principales variables secundarias incluyendo el mantenimiento de la remisión clínica, remisión clínica sin corticosteroides, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

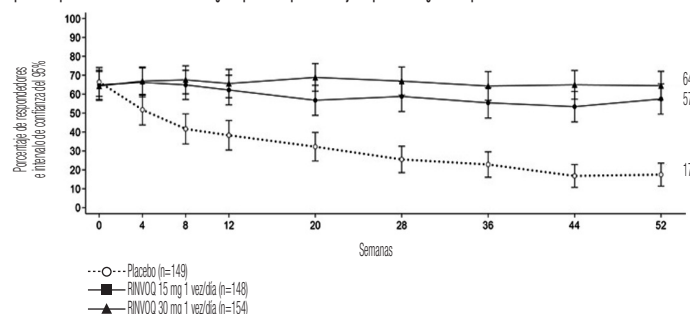
Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplen con las variables de eficacia primarias y secundarias principales en la semana 52 del estudio de mantenimiento UC-3.

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Diferencia entre tratamientos 15 mg vs. PBO (IC 95%)	Diferencia entre tratamientos 30 mg vs. PBO (IC 95%)
Remisión clínica <sup>a</sup>	12,1%	42,3%	51,7%	30,1%* (21,7; 39,8)	39,1%* (29,7; 48,2)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Mantenimiento de la remisión clínica <sup>a</sup>	N = 54 22,5%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,4%* (30,7; 63,3)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Remisión clínica sin corticosteroides <sup>a</sup>	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Curación mucosa <sup>a</sup>	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Curación mucosa histológica-endoscópica <sup>a</sup>	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Curación mucosa profunda <sup>a</sup>	4,7%	17,6%	19,0%	13,3%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = puntuación de Mayo adaptado, según el sistema de puntuación de Mayo (excluyendo la Evaluación global del médico), con un rango de 0 a 9 y tiene tres subpuntuaciones, cada una con puntuaciones de 0 (normal) a 3 (más grave); subpuntuación de frecuencia de deposición (SFS), subpuntuación de sangrado rectal (RBS) y una subpuntuación endoscópica (ES) evaluada de forma centralizada. <sup>a</sup> El número de pacientes de "Fracaso a biológico previo" es 81, 71 y 73 en los grupos de upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. El número de pacientes de "Sin fracaso a biológico previo" es 68, 77 y 81 en los grupos de upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. <sup>b</sup> p < 0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC 95%). <sup>c</sup> Según aMS: SFS ≤ 1 y no superior que en el momento basal; RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad. <sup>d</sup> Remisión clínica según aMS en la semana 52 en los pacientes que lograron la remisión clínica al finalizar el tratamiento de inducción. <sup>e</sup> Remisión clínica según aMS en la semana 52 y sin corticosteroides durante ≥ 90 días justo antes de la semana 52 en los pacientes que lograron la remisión clínica al finalizar el tratamiento de inducción. <sup>f</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad. <sup>g</sup> Puntuación de Geóbes ≤ 3,1 (que indica infiltración de neutrófilos en < 5% de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación). <sup>h</sup> ES = 0, puntuación de Geóbes < 2 (que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o lámina propia y ausencia de recuento elevado de eosinófilos, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Síntomas de la enfermedad. La remisión clínica según pMS, definida como SFS ≤ 1 y RBS = 0, se alcanzó a lo largo del tiempo hasta la semana 52 en más pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo (Figura 2).

Figura 2: Proporción de pacientes con remisión sintomática según la puntuación parcial de Mayo adaptado a lo largo del tiempo en el estudio de mantenimiento UC-3.



Evaluación endoscópica. La remisión endoscópica (normalización de apariencia endoscópica de la mucosa) se definió como una ES de 0. En la semana 8, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo alcanzaron remisión endoscópica en comparación con placebo (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). En UC-3, una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo alcanzaron remisión endoscópica en la semana 52 (24,2% y 25,9% vs. 5,6%). Se observó mantenimiento de la curación mucosa en la semana 52 (ES ≤ 1 sin friabilidad) en una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo (61,6% y 69,5% vs. 19,2%) en los pacientes que alcanzaron curación mucosa al finalizar la inducción. Calidad de vida. Los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo demostraron una mejoría significativamente mayor y clínicamente relevante en la calidad de vida relacionada con la salud según la medición de la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas (incluida fatiga), función social, función emocional y síntomas intestinales (incluido dolor abdominal y urgencia intestinal). Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 8 desde el basal con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo fueron 55,3 y 21,7 en UC-1 y 52,2 y 21,1 en UC-2, respectivamente. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día en UC-3 también demostraron una mejoría significativa y clínicamente relevante en la puntuación total del IBDQ y las puntuaciones de los 4 dominios en comparación con placebo. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 desde el basal fueron 49,2, 58,9 y 17,9 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, 30 mg una vez al día y placebo, respectivamente. Enfermedad de Crohn. La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (U-EXCEL) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-EXCEL). Las variables coprimarias fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12 en CD-1 y CD-2, y en la semana 52 en CD-3. Los pacientes reclutados tenían entre 18 y 75 años de edad y enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a grave, definida como una frecuencia de deposiciones (SF) muy blandas o líquidas media diaria > 4 y una puntuación de dolor abdominal (AFS) media diaria ≥ 2, y una puntuación revisada de forma centralizada del índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) ≥ 6, o ≥ 4 en el caso de enfermedad ileal aislada, excluido el componente de estrechamiento. Los pacientes con estenosis intestinal sintomática fueron excluidos de los estudios de EC. Estudios de inducción (CD-1 y CD-2). En CD-1 y CD-2, se aleatorizó a 1 021 pacientes (495 y 526 pacientes, respectivamente) a upadacitinib 45 mg una vez al día o placebo durante 12 semanas con una tasa de distribución del tratamiento de 2:1. En CD-1, todos los pacientes habían presentado una respuesta inadecuada o no habían tolerado el tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso a biológico previo). De estos pacientes, el 61% (301/495) había presentado una respuesta inadecuada o no había tolerado dos o más tratamientos biológicos. En CD-2, el 45% (239/526) de los pacientes había presentado una respuesta inadecuada o no habían tolerado el tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso a biológico previo) y el 55% (287/526) había presentado una respuesta inadecuada o no había tolerado los tratamientos convencionales, pero no el tratamiento biológico (sin fracaso a biológico previo). Al inicio de los estudios CD-1 y CD-2, el 34% y el 36% de los pacientes recibían corticosteroides, el 7% y el 3% de los pacientes recibían inmunomoduladores y el 15% y el 25% de los pacientes recibían aminosalicilatos. En ambos estudios, los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio comenzaron una pauta de reducción gradual de los corticosteroides a partir de la semana 4. Ambos estudios incluyeron un período de extensión del tratamiento de 12 semanas con upadacitinib 30 mg una vez al día para los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg una vez al día y no alcanzaron una respuesta clínica según la frecuencia de deposiciones (SF) puntuación de dolor abdominal (AFS) (disminución de la media diaria de la frecuencia de deposiciones muy blandas o líquidas > 30% y/o disminución de la media diaria de la puntuación de dolor abdominal > 30% y ninguna de ellas mayor que el basal) en la semana 12. Actividad clínica de la enfermedad y síntomas. En CD-1 y CD-2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg alcanzó la remisión clínica en la semana 12 en comparación con placebo (Tabla 16). El inicio de la eficacia fue rápido y se alcanzó tan pronto como en la semana 2 (Tabla 16). En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida según la puntuación FACT-F en la semana 12 en comparación con placebo. Evaluación endoscópica. En CD-1 y CD-2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo (Tabla 16). En CD-1 y CD-2, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (14% y 19%, respectivamente) en comparación con placebo (0% y 5%, respectivamente) alcanzó una puntuación del índice SES-CD de 0-2.

Tabla 16: Proporción de pacientes que alcanzó las variables de eficacia primarias y adicionales en los estudios de inducción CD-1 y CD-2.

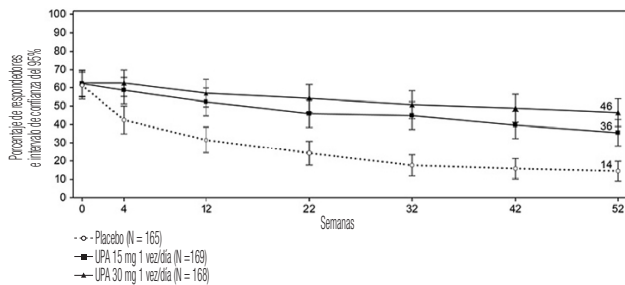
Estudio	CD-1 (U-EXCEL)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferencia entre tto. (IC 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 330	Diferencia entre tto. (IC 95%)
<b>Variables coprimarias en la semana 12</b>						
Remisión clínica <sup>a</sup>	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 78 14%	N = 161 47%		N = 78 14%	N = 161 47%	
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 98 29%	N = 189 54%		N = 98 29%	N = 189 54%	
Respuesta endoscópica <sup>a</sup>	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 78 9%	N = 161 38%		N = 78 9%	N = 161 38%	
Sin fracaso a biológico previo <sup>b</sup>	N = 98 16%	N = 189 52%		N = 98 16%	N = 189 52%	
<b>Variables adicionales en la semana 12</b>						
Remisión clínica según CD4 <sup>a</sup>	21%	39%	18% (10; 29)*	29%	49%	21% (13; 29)*

	27%	51%	23%	37%	57%	20%
<b>Respuesta clínica (CR-100)<sup>a</sup></b>			(14, 31)*			(11, 29)*
<b>Remisión clínica sin corticosteroides<sup>a</sup></b>	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19, 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22, 44)*
<b>Remisión endoscópica<sup>a</sup></b>	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
<b>Curación mucosa<sup>a</sup></b>	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13, 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14, 25)***
<b>Variables de inicio temprano</b>						
<b>Remisión clínica en la semana 4<sup>a</sup></b>	9%	32%	23% (17, 30)*	5%	36%	21% (14, 28)*
<b>CR-100 en la semana 2<sup>a</sup></b>	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitímb; \*p < 0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); \*\*p < 0,01, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); \*\*\*p nominal < 0,001, comparación UPA frente a PBO, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); <sup>a</sup> SF media diaria < 2,8 y APS media diaria < 1,0 y ninguna de ellas mayor que el valor basal. <sup>b</sup> Disminución del índice SES-CD > 50% con respecto al valor basal del estudio de inducción (o para pacientes con un índice SES-CD de 4 al inicio del estudio de inducción, una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal del estudio de inducción). <sup>c</sup> CODA < 150. <sup>d</sup> Reducción del índice CODA de al menos 100 puntos con respecto al valor basal. <sup>e</sup> Sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y consecución de la remisión clínica. Entre el subconjunto de pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitímb 15 mg y el 5% (N = 61) en el grupo de placebo permanecieron sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y presentaron remisión clínica. <sup>f</sup> Definida como la consecución de la remisión clínica en la semana 52 entre los pacientes que alcanzaron la remisión clínica al entrar en el estudio de mantenimiento. <sup>g</sup> Índice SES-CD < 4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual. <sup>h</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD > 1 al inicio del estudio. <sup>i</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD > 1 al inicio del estudio.

**Estudio de mantenimiento (CD-3).** El análisis de eficacia del estudio CD-3 evaluó a 502 pacientes que alcanzaron respuesta clínica según SF/APS con el tratamiento de inducción de 12 semanas con upadacitímb 45 mg una vez al día. Los pacientes se aleatorizaron de nuevo para recibir una pauta de mantenimiento con upadacitímb 15 mg o 30 mg una vez al día o placebo durante 52 semanas. **Actividad clínica de la enfermedad y síntomas.** Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitímb 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo (Figura 3, Tabla 17).

**Figura 3. Proporción de pacientes que alcanzó la remisión clínica en el estudio de mantenimiento CD-3.**



Los pacientes que recibieron upadacitímb 30 mg presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida por la puntuación FACIT-F en la semana 52 en comparación con placebo.

**Tabla 17. Proporción de pacientes que alcanzaron las variables de eficacia primarias y adicionales en la semana 52 del estudio de mantenimiento CD-3.**

Grupo de tratamiento	PBO <sup>a</sup> N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Diferencia entre tratamientos 15 mg vs. PBO (IC 95%)	Diferencia entre tratamientos 30 mg vs. PBO (IC 95%)
<b>Variables coprimarias</b>					
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Fracaso a biológico previo	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Sin fracaso a biológico previo	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9, 33)	26% (6, 47)*
<b>Respuesta endoscópica<sup>a</sup></b>	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Fracaso a biológico previo	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Sin fracaso a biológico previo	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
<b>Variables adicionales</b>					
<b>Remisión clínica según CODA<sup>b</sup></b>	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	24% (15, 32)*
<b>Respuesta clínica (CR-100)<sup>c</sup></b>	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
<b>Remisión clínica sin corticosteroides<sup>d</sup></b>	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
<b>Mantenimiento de la remisión clínica<sup>e</sup></b>	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
<b>Remisión endoscópica<sup>f</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
<b>Variables adicionales</b>					
<b>Curación mucosa<sup>g</sup></b>	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
<b>Remisión profunda<sup>h</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4, 16)***	18% (11, 25)*

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitímb. <sup>a</sup> El grupo de placebo estaba formado por pacientes que alcanzaron respuesta clínica según SF/APS con upadacitímb 45 mg al final del estudio de inducción y fueron aleatorizados para recibir placebo al inicio del estudio de mantenimiento. <sup>b</sup> p < 0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); <sup>c</sup> p < 0,01, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); <sup>d</sup> p nominal < 0,001, comparación UPA frente a PBO, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%); <sup>e</sup> SF media diaria < 2,8 y APS media diaria < 1,0 y ninguna de ellas mayor que el valor basal. <sup>f</sup> Reducción > 50% del índice SES-CD con respecto al valor basal del estudio de inducción (o para pacientes con un índice SES-CD de 4 como valor basal del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos con respecto al valor basal del estudio de inducción). <sup>g</sup> CODA < 150. <sup>h</sup> Reducción del índice CODA de al menos 100 puntos con respecto al valor basal. <sup>i</sup> Sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y consecución de la remisión clínica. Entre el subconjunto de pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitímb 15 mg, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitímb 30 mg y el 5% (N = 61) en el grupo de placebo permanecieron sin corticosteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y presentaron remisión clínica. <sup>j</sup> Definida como la consecución de la remisión clínica en la semana 52 entre los pacientes que alcanzaron la remisión clínica al entrar en el estudio de mantenimiento. <sup>k</sup> Índice SES-CD < 4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual. <sup>l</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD > 0 entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD > 1 al inicio del estudio. <sup>m</sup> Remisión clínica y remisión endoscópica.

Los pacientes que no presentaron respuesta clínica según SF/APS en la semana 12 tras la inducción con upadacitímb en CD-1 y CD-2 (122 pacientes) recibieron upadacitímb 30 mg una vez al día durante 12 semanas adicionales. De estos pacientes, el 53% alcanzó respuesta clínica en la semana 24. De los pacientes que respondieron al periodo de tratamiento extendido y continuaron recibiendo tratamiento de mantenimiento con upadacitímb 30 mg, el 25% alcanzó remisión clínica y el 22% alcanzó respuesta endoscópica en la semana 52. **Evaluación endoscópica.** En CD-3, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitímb 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 52 en comparación con placebo (Tabla 17). Además de las variables endoscópicas descritas en la Tabla 17, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitímb 15 mg y 30 mg (11% y 21%, respectivamente), en comparación con placebo (3%), alcanzó un índice SES-CD de 0-2 en la semana 52. La remisión endoscópica sin corticosteroides entre los pacientes que tomaban corticosteroides al inicio del estudio se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitímb 15 mg y 30 mg (17% y 25%, respectivamente) en comparación con placebo (3%) en la semana 52. **Resolución de las manifestaciones extraintestinales.** Se observó una resolución de las manifestaciones extraintestinales en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitímb 15 mg (25%) y en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitímb 30 mg (36%) en comparación con placebo (15%) en la semana 52. **Tratamiento de rescate.** En CD-3, los pacientes que mostraron una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento fueron elegibles para recibir tratamiento de rescate con upadacitímb 30 mg. De los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de upadacitímb 15 mg y recibieron tratamiento de rescate con upadacitímb 30 mg durante al menos 12 semanas, el 84% (76/90) alcanzó respuesta clínica según SF/APS y el 48% (43/90) alcanzó remisión clínica 12 semanas después de iniciar el tratamiento de rescate. **Resultados de calidad de vida relacionados con la salud.** Los pacientes tratados con upadacitímb obtuvieron una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (BDQ), en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observaron mejorías en las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas sistémicos (incluida la fatiga) y síntomas intestinales (incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal), así como afectación social y afectación emocional. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del BDQ en la semana 12 con upadacitímb 45 mg una vez al día en comparación con placebo fueron de 46,0 y 21,6 en CD-1 y de 46,3 y 24,4 en CD-2, respectivamente. Los cambios en la puntuación total del BDQ en la semana 52 con respecto al valor basal fueron de 59,3, 64,5 y 46,4 en los pacientes tratados con upadacitímb 15 mg y 30 mg una vez al día o placebo, respectivamente. **Población pediátrica.** En los tres ensayos de fase 3 se aleatorizó a un total de 344 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave para recibir 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) de upadacitímb o placebo (N = 116), en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos. La eficacia fue consistente entre adolescentes y adultos. El perfil de seguridad en adolescentes fue en general similar al de adultos, con aumentos dependientes de la dosis de la frecuencia de algunos acontecimientos adversos, incluyendo neutropenia y herpes zóster. En ambas dosis, la frecuencia de neutropenia fue ligeramente superior en los adolescentes, en comparación con los adultos. La frecuencia de herpes zóster en adolescentes con una dosis de 30 mg fue comparable a la de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes aún se está investigando.

**Tabla 18. Resultados de eficacia de upadacitímb en adolescentes en la semana 16**

Estudio	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Grupo de tratamiento						
Número de pacientes aleatorizados	40	42	36	33	40	39
<b>% de respondedores (IC del 95%)</b>						
VGA-AD 0 <sup>a</sup> ( <sup>b</sup> )	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>c</sup>	8 (0,17)	67 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Poor prurito NRS <sup>d</sup> (mejoría de ≥ 4 puntos)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)

Abreviaturas: UPA = upadacitímb; PBO = placebo. Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores. <sup>a</sup> Basado en el número de pacientes aleatorizados. <sup>b</sup> Respondedor se definió como un paciente con una puntuación VGA-AD de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0 a 4. <sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con NRS del peor prurito ≥ 4 en el momento basal).

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos relacionados con RINVOO en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica (incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis y artritis idiopática juvenil), dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Precauciones farmacocinéticas.** Las exposiciones plasmáticas a upadacitímb son proporcionales a la dosis por encima del rango de dosis terapéuticas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 4 días con una acumulación mínima tras varias administraciones una vez al día. **Absorción.** Tras la administración oral de la formulación de liberación prolongada de upadacitímb, este se absorbe con un T<sub>1/2</sub> medio de entre 2 y 4 horas. La administración conjunta de upadacitímb con una comida rica en grasas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitímb (aumento del AUC del 29% y de C<sub>max</sub> de un 39% a un 60%). En los ensayos clínicos, upadacitímb se administró sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2). In vitro, upadacitímb es un sustrato para los transportadores de salida P-gp y BCRP. Distribución. Upadacitímb se une a proteínas plasmáticas en un 52%. Upadacitímb se divide de forma similar entre los componentes celulares de la sangre y del plasma, como indica el cociente sangre/plasma de 1,0. **Metabolismo.** El metabolismo de upadacitímb está mediado por CYP3A4 con una posible contribución menor de CYP2D6. La actividad farmacológica de upadacitímb se atribuye a la molécula original. En un estudio con radiomarcadores en seres humanos, upadacitímb inalterado representó el 79% de la radiactividad plasmática total, mientras que el metabolito principal (producto de monooxidación seguida de glucuronidación) representó el 13% de la radiactividad plasmática total. No se han identificado metabolitos activos para upadacitímb. **Eliminación.** Tras la administración de una sola dosis de solución de liberación inmediata de upadacitímb (<sup>14</sup>C), upadacitímb se eliminó de forma predominante como sustancia original inalterada en orina (24%) y en heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitímb se excretó en forma de metabolitos. La semivida de eliminación terminal media de upadacitímb osciló desde 9 a 14 horas. **Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** El AUC de upadacitímb fue un 18%, 33% y 44% mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada de entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. La C<sub>max</sub> de upadacitímb fue similar en los sujetos con una función renal normal o alterada. La insuficiencia renal leve o moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitímb (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitímb. El AUC de upadacitímb fue un 28% y un 24% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. La C<sub>max</sub> de upadacitímb no cambió en los pacientes con insuficiencia hepática leve y fue un 43% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Upadacitímb no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). **Población pediátrica.** No se ha evaluado todavía la farmacocinética de upadacitímb en pacientes pediátricos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis axial, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2). La farmacocinética y concentraciones en estado estacionario de upadacitímb son similares en adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica. La posología en pacientes adolescentes que pesan entre 30 kg y < 40 kg se determinó mediante modelización y simulación farmacocinética de la población. No se ha establecido la farmacocinética de upadacitímb en pacientes pediátricos < 12 años de edad con dermatitis atópica. **Factores intrínsecos.** La edad, el sexo, el peso corporal, la raza y la etnia no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a upadacitímb. La farmacocinética de upadacitímb es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis axial, dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. **5.3 Datos preliminares sobre seguridad.** Los datos de los estudios preliminares no muestran un riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad. En un estudio sobre carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas Sprague-Dawley, y exposiciones (según el AUC) de aproximadamente 4 y 10 veces la dosis clínica de 15 mg 2 y 5 veces la dosis clínica de 30 mg y 1,6 y 4 veces la dosis clínica de 45 mg en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, respectivamente, Upadacitímb no resultó carcinogénico. En un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones transgénicos C57BL/6J-Tg[HPAS2Luc], upadacitímb no fue carcinogénico. Los resultados de las pruebas in vitro e in vivo para detectar mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas determinaron que upadacitímb no era mutagénico ni genotóxico. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, upadacitímb no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a exposiciones de aproximadamente 16 y 31 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 45 mg. Los incrementos relacionados con la dosis en reabsorciones fetales asociadas con pérdidas tras la implantación en este estudio de fertilidad en ratas se atribuyeron a los efectos en el desarrollo teratogénicos de upadacitímb. No se observaron efectos adversos a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC). Se observaron pérdidas tras la implantación en exposiciones 8 veces superiores a la exposición clínica en la DMRH de 45 mg (según el AUC). En estudios de desarrollo embrionario en animales, upadacitímb fue teratogénico tanto en ratas como en conejos. Upadacitímb produjo un aumento de malformaciones esqueléticas en ratas a exposiciones de 1,6, 0,8 y 0,6 veces la exposición clínica (según el AUC) a las dosis de 15, 30 y 45 mg (DMRH), respectivamente. En conejos se observó un aumento de la incidencia de malformaciones cardiovasculares a 15, 7,6 y 5,6 veces la exposición clínica a las dosis de 15, 30 y 45 mg (según el AUC), respectivamente. Tras la administración de upadacitímb a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitímb en la leche a lo largo del tiempo fueron por lo general iguales a las plasmáticas, con una exposición aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno. Aproximadamente el 97% del material residual con upadacitímb en la leche era la molécula original, upadacitímb. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido del comprimido. Calosina microcristalina. Hipromelosa. Manitol. Ácido tartárico. Sílice, coloidal anhidra. Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Alcohol polivinílico. Macrogol. Talco. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro negro (E172) (solo en el comprimido de 15 mg). Óxido de hierro rojo (E172) (solo en el comprimido de 45 mg). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada en blísters: 2 años. Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada en blísters: 2 años. Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos de liberación prolongada en blísters: 2 años. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blister o frasco original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Blísters calendario de polivinilideno/poliuretano/polioloditrofluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada, o envases múltiples con 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28). Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada. Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Blísters calendario de polivinilideno/poliuretano/polioloditrofluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada. Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada. Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada\*\*. Blísters calendario de polivinilideno/poliuretano/polioloditrofluoretileno - aluminio en envases de 28 comprimidos de liberación prolongada. Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 28 comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** 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.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada: EU/1/19/1404/001. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada: EU/1/19/1404/006. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada: EU/1/19/1404/010. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 16 de Diciembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03/2023. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y FINANCIACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. RINVOO (upadacitímb) ha sido financiado en pacientes con Artritis psoriásica, Espondilitis axial radiográfica que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado. La indicación en Dermatitis atópica ha sido financiada en pacientes adultos y adolescentes de 12 a 18 años con dermatitis atópica grave candidatos a tratamiento sistémico y refractarios a medicación tópica, que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina con respuesta insatisfactoria o en los que el uso de ciclosporina esté contraindicado. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** RINVOO 15 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos. C.N. 727711.8. P.V.L. 940,80 € / P.V.L.-IVA 978,43 €. RINVOO 30 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos. C.N. 731564.3. P.V.L. 1.881,6 € / P.V.L.-IVA 1.956,86 €. RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos\*\*. C.N. 758538.8. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Las indicaciones de Espondilitis axial no radiográfica (EspAa-nr), Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn están pendientes de decisión sobre su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. \*La presentación de RINVOO 45 mg comprimidos de liberación prolongada está pendiente de decisión sobre su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

Fl. P. RINQ. 13. Abr23