

▼ 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 360 mg solución inyectable en cartucho

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) producido en células de Ovario de Hámster Chino por tecnología de ADN recombinante.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable)

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Skyrizi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

### **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 600 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, semana 4 y semana 8, seguida de 360 mg administrados mediante inyección subcutánea en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado un beneficio terapéutico en la semana 24.

Para la posología de la pauta inicial de administración intravenosa, ver la sección 4.2 de la ficha técnica de Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión.

#### Dosis omitida

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

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada (de 65 años en adelante)*

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

### *Insuficiencia renal o hepática*

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

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Skyrizi para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes menores de 18 años.

### *Pacientes con sobrepeso*

No se requiere un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

## Forma de administración

Skyrizi se administra mediante inyección subcutánea.

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

Los pacientes se podrán autoinyectar Skyrizi tras haber recibido formación sobre la técnica de inyección subcutánea con un inyector corporal. Se indicará a los pacientes que lean las “Instrucciones de uso” que se facilitan en el prospecto antes de la administración.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

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

### Infecciones

Risankizumab puede aumentar el riesgo de infección.

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

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

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Terapia inmunosupresora concomitante

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de risankizumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluidos los medicamentos biológicos.

## **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 13,0 % 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) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA empleando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas <sup>a</sup>
	Frecuentes	Infecciones por tiña <sup>b</sup>
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
	Frecuencia no conocida	Erupción Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga <sup>d</sup> Reacciones en el lugar de inyección <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Incluye: infección de las vías respiratorias (víricas, bacterianas o no especificadas), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluida la vírica), amigdalitis, laringitis, traqueítis. <sup>b</sup> Incluye: tiña del pie, tiña crural, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomicosis, dermatomicosis. <sup>c</sup> Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal. <sup>d</sup> Incluye: fatiga, astenia. <sup>e</sup> Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, inflamación, induración y erupción en el lugar de inyección.		

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones*

#### *Psoriasis*

En todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a risankizumab, la tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 años-paciente. La mayoría de los casos eran no graves y de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,7 eventos por cada 100 años-paciente (ver sección 4.4).

#### *Enfermedad de Crohn*

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

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83,3 eventos por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con risankizumab 600 mg por vía intravenosa en comparación con 117,7 eventos por cada 100 años-paciente con placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3,4 eventos por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con risankizumab 600 mg por vía intravenosa en comparación con 16,7 eventos por cada 100 años-paciente con placebo (ver sección 4.4).

La tasa de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 57,7 eventos por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 76,0 eventos por cada 100 años-paciente en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 6,0 eventos por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 5,0 eventos por cada

100 años-paciente en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab (ver sección 4.4).

### *Inmunogenicidad*

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

En los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con risankizumab a las dosis de inducción intravenosas y de mantenimiento subcutáneas recomendadas durante un máximo de 64 semanas en ensayos clínicos de enfermedad de Crohn, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 3,4% (2/58) y el 0% (0/58) de los pacientes evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos anti-risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica ni en la seguridad.

### *Pacientes de edad avanzada*

La información de seguridad en pacientes con edad  $\geq 65$  años es limitada.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina interleuquina 23 (IL-23) humana, sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

#### Efectos farmacodinámicos

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

En un estudio en fase II realizado en pacientes con enfermedad de Crohn, la expresión de genes asociados al eje IL-23/Th17 disminuyó en el tejido intestinal después de dosis múltiples de risankizumab. Asimismo, se observaron reducciones en la calprotectina fecal (CPF), la proteína C reactiva (PCR) e IL-22 séricas tras la administración de dosis múltiples en los estudios de inducción en fase III en pacientes con enfermedad de Crohn. Las reducciones de CPF, PCR e IL-22 séricas se mantuvieron hasta la semana 52 del estudio de mantenimiento.

### Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de risankizumab en 1 419 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los pacientes incluidos tenían 16 años o más y una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) de 220 a 450, una frecuencia de deposiciones (SF) diaria media  $\geq 4$  y/o una puntuación de dolor abdominal (AP) diaria media  $\geq 2$ , y una puntuación en el índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (*Simple endoscopic Score for CD*, SES-CD)  $\geq 6$ , o  $\geq 4$  en el caso de enfermedad ileal aislada, excluida la presencia de un componente de estenosis y confirmado por un revisor central.

Se realizaron dos estudios de inducción intravenosa de 12 semanas (ADVANCE y MOTIVATE), que incluyeron un periodo de extensión de 12 semanas para los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica de frecuencia de deposiciones (SF)/ dolor abdominal (AP) (una reducción  $\geq 30\%$  en la SF y/o una reducción  $\geq 30\%$  en el AP y ambos casos no peores que las puntuaciones basales) en la semana 12. Tras los estudios ADVANCE y MOTIVATE se realizó un estudio aleatorizado de tratamiento subcutáneo de mantenimiento que incluye un grupo de retirada (FORTIFY) en el que participaron pacientes con una respuesta clínica de SF/AP con el tratamiento de inducción IV, lo que representa al menos 64 semanas de tratamiento.

### ADVANCE y MOTIVATE

En los estudios ADVANCE y MOTIVATE, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 600 mg (dosis recomendada) de risankizumab, 1 200 mg de risankizumab o placebo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

En ADVANCE, el 58 % (491/850) de los pacientes había tenido una respuesta inadecuada o tenía intolerancia al tratamiento con uno o más fármacos biológicos (fracaso a biológico previo) y el 42 % (359/850) había tenido una respuesta inadecuada o tenía intolerancia a los tratamientos convencionales distintos a fármacos biológicos (sin fracaso a biológico previo). En ADVANCE, entre los pacientes sin respuesta inadecuada a biológico previo, el 87 % (314/359) no había recibido un tratamiento biológico previo y el 13 % restante había recibido un tratamiento biológico previamente pero nunca había tenido una respuesta inadecuada ni intolerancia. Todos los pacientes en MOTIVATE habían tenido una respuesta inadecuada a un tratamiento biológico previamente.

En ambos estudios, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó las variables co-primarias de remisión clínica en la semana 12 y respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo. La mejoría de la respuesta clínica de frecuencia de deposiciones (SF)/ dolor abdominal (AP) y la remisión clínica fueron significativas ya en la semana 4 en los pacientes tratados con risankizumab y siguieron mejorando hasta la semana 12 (Tabla 2).

**Tabla 2: Resultados de eficacia en ADVANCE y MOTIVATE**

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo IV (N=175) %	Risankizumab 600 mg IV (N=336) %	Diferencia entre tratamientos <sup>d</sup> (IC del 95%)	Placebo IV (N=187) %	Risankizumab 600 mg IV (N=191) %	Diferencia entre tratamientos <sup>d</sup> (IC del 95%)
<b>Variables co-primarias</b>						
<b>Remisión clínica en la semana 12<sup>e</sup></b>	22%	43%	22% [14%, 30%] <sup>a</sup>	19%	35%	15% [6%, 24%] <sup>b</sup>
<b>Respuesta endoscópica en la semana 12<sup>f</sup></b>	12%	40%	28% [21%, 35%] <sup>a</sup>	11%	29%	18 % [10%, 25%] <sup>a</sup>
<b>Variables adicionales</b>						
<b>Mejoría de la respuesta clínica de SF/AP en la semana 4<sup>g</sup></b>	31%	46%	15% [6%, 23%] <sup>b</sup>	32%	45%	14% [4%, 23%] <sup>c</sup>
<b>Mejoría de la respuesta clínica de SF/AP en la semana 12<sup>g</sup></b>	42%	63%	21% [12%, 30%] <sup>a</sup>	39%	62%	23% [13%, 33%] <sup>a</sup>
<b>CDAI &lt;150 en la semana 4</b>	10%	18%	8% [1%, 14%] <sup>c</sup>	11%	21%	10% [2%, 17%] <sup>c</sup>
<b>CDAI &lt;150 en la semana 12</b>	25%	45%	21% [12%, 29%] <sup>a</sup>	20%	42%	22% [13%, 31%] <sup>a</sup>
<b>Curación mucosa en la semana 12<sup>h</sup></b>	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%, 19%] <sup>a</sup>	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%, 15%] <sup>b</sup>
<b>Remisión endoscópica en la semana 12<sup>i</sup></b>	9 %	24 %	15% [9%, 21%] <sup>a</sup>	4%	19%	15% [9%, 21%] <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (p <0,001).

<sup>b</sup> Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (p ≤0,01).

<sup>c</sup> Valor p nominal ≤0,05 en la comparación entre risankizumab y placebo.

<sup>d</sup> Diferencia entre tratamientos ajustada.

<sup>e</sup> Remisión clínica basada en SF/AP: SF media diaria ≤2,8 y no peor que el valor basal, y AP medio diario ≤1 y no peor que el valor basal.

<sup>f</sup> Respuesta endoscópica: reducción superior al 50 % en el índice SES-CD con respecto a la puntuación basal, o una reducción de al menos 2 puntos para los pacientes con una puntuación basal de 4 y enfermedad ileal aislada.

<sup>g</sup> Mejoría de la respuesta clínica de SF/AP: reducción ≥60 % en la SF media diaria y/o reducción ≥35 % en el AP medio diario y ambos casos no peores que el valor basal, y/o remisión clínica.

<sup>h</sup> Curación mucosa: subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 en pacientes con una subpuntuación basal ≥1.

<sup>i</sup> Remisión endoscópica: SES-CD  $\leq 4$  y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación superior a 1 en ninguna variable individual.

En la semana 12, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó una reducción de al menos 100 puntos en el CDAI basal en comparación con placebo (ADVANCE, risankizumab=60%, placebo=37%,  $p<0,001$ ; MOTIVATE, risankizumab=60%, placebo=30%,  $p<0,001$ ).

En la semana 12, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó tanto la mejoría de la respuesta clínica de SF/AP como la mejoría de la respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo (ADVANCE, risankizumab=31%, placebo=8%,  $p<0,001$ ; MOTIVATE, risankizumab=21%, placebo=7%,  $p<0,001$ ).

Los resultados de las variables co-primarias para los subgrupos de pacientes (sin permitir la multiplicidad) con o sin fracaso a tratamiento biológico previo se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Resultados de eficacia en la semana 12 en subgrupos de pacientes con o sin fracaso a tratamiento biológico previo en ADVANCE**

	ADVANCE		
	Placebo IV	Risankizumab 600 mg	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
<b>Remisión clínica según la puntuación de SF/AP</b>			
Fracaso a tratamiento biológico previo	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%, 29%]
Sin fracaso a tratamiento biológico previo	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%, 39%]
<b>Respuesta endoscópica</b>			
Fracaso a tratamiento biológico previo	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%, 31%]
Sin fracaso a tratamiento biológico previo	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%, 49%]

En ADVANCE, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab con y sin fracaso anterior a un tratamiento biológico previo alcanzó una puntuación en CDAI  $<150$  en comparación con placebo (con fracaso a un tratamiento biológico previo, risankizumab=42%, placebo=26%; sin fracaso a un tratamiento biológico previo, risankizumab=49 %, placebo=23%).

#### *Hospitalizaciones relacionadas con la EC*

Las tasas de hospitalizaciones relacionadas con la EC hasta la semana 12 fueron menores en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo (ADVANCE, risankizumab=3%, placebo=12 %,  $p<0,001$ ; MOTIVATE, risankizumab=3%, placebo=11%,  $p\leq 0,01$ ).

#### FORTIFY

El estudio de mantenimiento FORTIFY evaluó a 462 pacientes con respuesta clínica de SF/AP a las 12 semanas de tratamiento de inducción con risankizumab intravenoso (IV) en los estudios ADVANCE y MOTIVATE. Los pacientes fueron aleatorizados para continuar recibiendo una pauta de mantenimiento de 360 mg de risankizumab por vía subcutánea (SC) (dosis recomendada) o, 180 mg

de risankizumab SC cada 8 semanas, o para retirarse del tratamiento con risankizumab y recibir placebo por vía SC cada 8 semanas hasta 52 semanas.

Las variables co-primarias fueron la remisión clínica en la semana 52 y la respuesta endoscópica en la semana 52. Las variables co-primarias también se midieron en los pacientes con y sin fracaso a tratamiento biológico previo (ver la Tabla 4).

**Tabla 4: Resultados de eficacia en FORTIFY en la semana 52 (64 semanas después de iniciar la dosis de inducción)**

	<b>FORTIFY</b>		
	<b>Inducción con risankizumab IV/placebo SC<sup>f</sup> (N=164) %</b>	<b>Inducción con risankizumab IV/risankizumab 360 mg SC (N= 141) %</b>	<b>Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)</b>
<b>Variables co-primarias</b>			
<b>Remisión clínica</b>	40%	52%	15% [5%, 25%] <sup>a,g</sup>
Fracaso a tratamiento biológico previo	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%, 27%]
Sin fracaso a tratamiento biológico previo	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%, 27%]
<b>Respuesta endoscópica</b>	22%	47%	28% [19%, 37%] <sup>b,g</sup>
Fracaso a tratamiento biológico previo	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%, 35%]
Sin fracaso a tratamiento biológico previo	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%, 48%]
<b>Variables adicionales</b>			
<b>Mejoría de la respuesta clínica de SF/AP</b>	49%	59%	13% [2%, 23%] <sup>c,g</sup>
<b>Mantenimiento de la remisión clínica<sup>h</sup></b>	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%, 35%] <sup>d,g</sup>
<b>Remisión endoscópica</b>	13%	39%	28% [20%, 37%] <sup>c,g</sup>
<b>Curación mucosa</b>	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%, 30%] <sup>c,g</sup>
<p><sup>a</sup> Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (<math>p \leq 0,01</math>).</p> <p><sup>b</sup> Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><sup>c</sup> Valor p nominal <math>&lt; 0,001</math> en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general.</p> <p><sup>d</sup> Valor p nominal <math>\leq 0,01</math> en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general.</p> <p><sup>e</sup> Valor p nominal <math>\leq 0,05</math> en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general.</p> <p><sup>f</sup> El grupo de solo inducción estaba formado por los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica al tratamiento de inducción con risankizumab y fueron aleatorizados para recibir placebo en el estudio de mantenimiento (FORTIFY).</p> <p><sup>g</sup> Diferencia entre tratamientos ajustada.</p> <p><sup>h</sup> Mantenimiento de la remisión clínica: remisión clínica en la semana 52 en pacientes con remisión clínica en la semana 0.</p>			

Las tasas de remisión profunda (remisión clínica y remisión endoscópica) en la semana 52 fueron más altas en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC en comparación con los pacientes que recibieron risankizumab IV/placebo SC (28% frente al 10%, respectivamente, valor p nominal <0,001).

En la semana 52, una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC alcanzó una puntuación de CDAI <150 en comparación con risankizumab IV/placebo SC (52% frente al 41%, respectivamente, valor p nominal ≤0,01). Una proporción mayor de pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC alcanzó una reducción de al menos 100 puntos con respecto a la puntuación de CDAI basal en comparación con los pacientes tratados con risankizumab IV/placebo SC (62% frente al 48%, respectivamente, valor p nominal ≤0,01).

91 pacientes que no tuvieron una respuesta clínica de SF/AP 12 semanas después de la inducción con risankizumab en los estudios ADVANCE y MOTIVATE recibieron una dosis subcutánea de 360 mg de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20. De estos pacientes, el 64% (58/91) alcanzó una respuesta clínica de SF/AP en la semana 24; 33 de los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de SF/AP se incluyeron en FORTIFY y continuaron recibiendo 360 mg de risankizumab por vía SC cada 8 semanas durante 52 semanas. De estos pacientes, el 55% (18/33) alcanzó una remisión clínica y el 45% (15/33) alcanzó una respuesta endoscópica en la semana 52.

Durante el estudio FORTIFY, 30 pacientes tuvieron pérdida de respuesta al tratamiento con 360 mg de risankizumab por vía SC y recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (1 dosis única de 1 200 mg por vía IV, seguida de 360 mg por vía SC cada 8 semanas). De estos pacientes, el 57% (17/30) alcanzó una respuesta clínica de SF/AP en la semana 52. Además, el 20% (6/30) y el 34% (10/29) de los pacientes alcanzó una remisión clínica y una respuesta endoscópica en la semana 52, respectivamente.

#### Resultados relacionados con la salud y de calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) y el cuestionario abreviado de salud de 36 ítems (SF-36). La mejoría de la fatiga se evaluó mediante la escala de evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-Fatiga). La productividad laboral se evaluó mediante el cuestionario de productividad laboral y deterioro de la actividad en la enfermedad de Crohn (WPAI-CD).

En la semana 12 de ADVANCE y MOTIVATE, los pacientes tratados con risankizumab alcanzaron mejorías clínicamente significativas con respecto a la puntuación total basal de IBDQ, en todas las puntuaciones de los dominios de IBDQ (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social), en la puntuación resumida de los componentes físico y mental de SF-36, en la FACIT-Fatiga y el cuestionario WPAI-CD en comparación con placebo.

Para el WPAI-CD se obtuvo una reducción mayor en el deterioro durante el trabajo, el deterioro laboral general y el deterioro de la actividad en ADVANCE; y una mayor reducción en el deterioro de la actividad en MOTIVATE.

Estas mejorías se mantuvieron en los pacientes tratados con risankizumab IV/risankizumab SC en FORTIFY hasta la semana 52.

#### Población pediátrica

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos de la exposición proporcionales a la dosis en intervalos de dosis de 18 a 360 mg y de 0,25 a 1 mg/kg con la administración por vía subcutánea, y de 200 a 1 800 mg y de 0,01 a 5 mg/kg con la administración por vía intravenosa.

Después de la administración subcutánea de risankizumab, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 3 y 14 días después de la administración, con una biodisponibilidad absoluta estimada entre el 74 y el 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.

En pacientes con enfermedad de Crohn tratados con una dosis de inducción de 600 mg por vía intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de 360 mg por vía subcutánea (SC) en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas, se calcula que la mediana de las concentraciones máximas y mínimas es de 156 y 38,8 µg/ml, respectivamente, durante el periodo de inducción (semanas 8-12) y la mediana de las concentraciones máximas y mínimas en estado estacionario es de 28,0 y 8,13 µg/ml, respectivamente, durante el periodo de mantenimiento (semanas 40-48).

### Distribución

La media ( $\pm$  desviación estándar) del volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) de risankizumab fue de 11,4 ( $\pm 2,7$ ) l en los estudios en fase III en pacientes con psoriasis, lo cual indica que la distribución de risankizumab se limita principalmente a los espacios vascular e intersticial. En un paciente típico de 70 kg con enfermedad de Crohn, el  $V_{ss}$  fue de 7,68 l.

### Biotransformación

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

### Eliminación

En los estudios en fase III, la media ( $\pm$  desviación estándar) del aclaramiento sistémico (CL) de risankizumab fue de 0,3 ( $\pm 0,1$ ) l/día en pacientes con psoriasis. La semivida media de eliminación terminal de risankizumab osciló entre los 28 y 29 días en los estudios en fase III en pacientes con psoriasis. En un paciente típico de 70 kg con enfermedad de Crohn, el CL fue de 0,30 l/día y la semivida de eliminación terminal fue de 21 días.

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 ( $C_{máx}$  y AUC) aproximadamente proporcionales a la dosis, en los intervalos de dosis evaluados de 18 a 360 mg o de 0,25 a 1 mg/kg por vía subcutánea y de 200 a 1 800 mg o de 0,01 a 5 mg/kg por vía intravenosa en sujetos sanos o pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn.

### 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). La exposición a cafeína (sustrato del CYP1A2), warfarina (sustrato del CYP2C9), omeprazol (sustrato del CYP2C19), metoprolol (sustrato del CYP2D6) y midazolam (sustrato del CYP3A) después del tratamiento con risankizumab fue similar a la exposición antes del tratamiento con risankizumab, lo cual es indicativo de que no existen interacciones de relevancia clínica a través de estas enzimas.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la exposición a risankizumab no se vio afectada por el tratamiento concomitante utilizado por algunos pacientes con psoriasis en placas durante los estudios clínicos. Se observó una ausencia de impacto similar con los medicamentos concomitantes en función de los análisis de farmacocinética poblacional en la enfermedad de Crohn.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

De los 2 234 pacientes con psoriasis en placas expuestos a risankizumab, 243 tenían 65 años o más y 24 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 574 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a risankizumab, 72 tenían 65 años o más y 5 pacientes tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la exposición a risankizumab entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad que recibieron risankizumab.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de risankizumab. En base a 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 impacto significativo sobre el aclaramiento de risankizumab en pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn.

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 con psoriasis en placas. Actualmente no se recomienda un ajuste de dosis en función del peso corporal.

#### *Sexo o raza*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, incluidas las evaluaciones de farmacología de seguridad, y según un estudio reforzado de toxicidad para el desarrollo pre y posnatal en monos *cynomolgus* a dosis de hasta 50 mg/kg por semana (que produjeron exposiciones 10 veces la exposición clínica alcanzada durante la inducción a una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y exposiciones 39 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 360 mg SC cada 8 semanas).

No se han realizado estudios de mutagenicidad y carcinogenicidad con risankizumab. En un estudio de toxicología crónica de 26 semanas en monos *cynomolgus* con dosis de hasta 50 mg/kg por semana (7 veces la exposición clínica durante la inducción a una dosis de 600 mg IV cada 4 semanas y 28 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 360 mg SC cada 8 semanas), no se observaron lesiones preneoplásicas ni neoplásicas, así como tampoco se detectaron efectos adversos inmunotóxicos ni cardiovasculares.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.  
Conservar el cartucho en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Solución de 360 mg en un cartucho de un solo uso fabricado con resina de olefina cíclica con septo de caucho y pistón de caucho como materiales de contacto con el producto y una cápsula de cierre de resina. El cartucho se ensambla con un conjunto de tornillos telescópicos. El montaje del cartucho está envasado con un inyector corporal (dispositivo de administración). El conducto del fluido en el inyector corporal contiene un tubo de cloruro de polivinilo y una aguja de acero inoxidable de calibre 29. El inyector corporal contiene pilas de óxido de plata-zinc y un parche cutáneo adhesivo de poliéster con un adhesivo acrílico. El dispositivo de administración está diseñado para su uso con el cartucho de 360 mg.

Skyrizi 360 mg se presenta en envases que contienen 1 cartucho y 1 inyector corporal.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Skyrizi ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un profesional sanitario.

Antes del uso, se recomienda inspeccionar visualmente el cartucho. La solución no contiene partículas extrañas y está prácticamente libre de partículas relacionadas con el producto. Skyrizi no se debe utilizar si la solución está turbia, tiene un color distinto o contiene partículas extrañas.

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

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 45 a 90 minutos) y sin retirar el cartucho de la caja.

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Cada inyector corporal con cartucho es para un solo uso.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/19/1361/005

## **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**

01/2023

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

**FT\_NP\_SKY360\_01\_Ene23**

▼ 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

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada  
RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada  
RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

### RINVOQ 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.

### RINVOQ 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.

### RINVOQ 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.

### RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color amarillo a amarillo moteado, grabados con “a45” en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Artritis reumatoide

RINVOQ 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). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs. RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Espondiloartritis axial

##### *Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)*

RINVOQ 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 esteroideos (AINEs).

##### Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

#### Dermatitis atópica

RINVOQ 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

RINVOQ 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

RINVOQ 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 (MACE) 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 y 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).

#### Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

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 corticoesteroides 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 muestren 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 terapéutico 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 muestren beneficio terapéutico 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 o 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 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 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.

### 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., ketoconazol, claritromicina), 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  $< 0,5 \times 10^9$  células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea  $< 1 \times 10^9$  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**

<b>Prueba analítica</b>	<b>Acción</b>	<b>Guía de seguimiento</b>
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^9$ 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 $< 0,5 \times 10^9$ 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.

#### Poblaciones 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).

##### *Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn*

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<sup>a</sup>**

<b>Indicación terapéutica</b>	<b>Dosis recomendada una vez al día</b>
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
<sup>a</sup> 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).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años de edad. 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 RINVOQ 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

RINVOQ 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 masticar 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 4.6).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años de edad y mayores;
- pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);
- pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

##### 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 tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), 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 excluir 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 zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

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 micosis; 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 si presentan 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 zóster) (ver sección 4.8). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zóster, 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 dieron 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 dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o 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 zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes (ver sección 5.1 para los datos sobre la vacuna frente al herpes zóster con glicoproteína E recombinante adyuvada y la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada inactivada (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 tofacitinib (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 tofacitinib 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 de larga duración 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 hematológicas

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  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  $< 1 \times 10^9$  células/l, RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l o una hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente (ver sección 4.2).

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras 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 estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], corticoesteroides u opioides). Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten 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 ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (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 (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica 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 a niveles 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 morbilidad 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 casos 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 trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (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 TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En 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 vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, 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).

## Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con inhibidores de JAK, como upadacitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que se produzca hipoglucemia.

### **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 ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico 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 crónico 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 CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la  $C_{m\acute{a}x}$  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 CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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 etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización 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/o 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 huesos de los fetos 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 excluir 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

Upadacitinib puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que pueden producirse mareos o vértigo durante el tratamiento con RINVOQ (ver sección 4.8).

#### 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 creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (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 %), cefalea (6,3 %), CPK en sangre elevada (5,5 %), tos (3,2%), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,3 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

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%), pirexia (8,7 %), aumento de la CPK en sangre (7,6%), anemia (7,4 %), cefalea (6,6 %), acné (6,3%), herpes zóster (6,1 %), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), neumonía (4,1 %), hipercolesterolemia (4,0%), bronquitis (3,9 %), aspartato transaminasa elevada (3,9 %), fatiga (3,9 %), foliculitis (3,6 %), alanina 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 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**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) <sup>a</sup>	Bronquitis <sup>a,b</sup> Herpes zóster <sup>a</sup> Herpes simple <sup>a</sup> Foliculitis Gripe Infección del tracto urinario Neumonía <sup>a,h</sup>	Candidiasis oral Diverticulitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma <sup>f</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup> Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria <sup>c,g</sup>	Reacciones de hipersensibilidad graves <sup>a,e</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia <sup>a,b</sup> Hiperlipidemia <sup>a,b</sup>	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea <sup>a</sup> Mareos	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo <sup>a</sup>	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal <sup>a,d</sup> Náuseas	Perforaciones gastrointestinales <sup>i</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné <sup>a,c,d,g</sup>	Erupción <sup>a</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK en sangre Aumento de la ALT <sup>b</sup> Aumento de la AST <sup>b</sup> Aumento de peso <sup>g</sup>	

<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 reumatológica, 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 notifican 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 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 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 pacientes-año.

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 pacientes-año. 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 0,5% 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 pacientes-año.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 pacientes-año. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó 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 alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite 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 asintomáticos 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  $\geq 3$  x 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 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  $\geq 1,03$  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 en 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/l en al menos una medición en el 1,1% y  $< 0,1\%$  de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l (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 pacientes-año y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, 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.

### Espondiloartritis axial

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis 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 durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 39% y del 43% en comparación con el 30% 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 98,5 y 109,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, 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 pacientes-año.

#### *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 pacientes-año, 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 pacientes-año, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

#### *Anomalías analíticas*

Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ( $\geq 3$  x LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ( $> 5$  x LSN) y la neutropenia ( $RAN < 1 \times 10^9$  células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica.

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 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 pacientes-año, 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 pacientes-año 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 oportunista (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 pacientes-año, 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 frecuencia de herpes zóster fue del 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 herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

### *Anomalías analíticas*

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ), los valores de CPK ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) y neutropenia ( $\text{RAN} < 1 \times 10^9$  células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica 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/l en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con 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/l en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un

RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l (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 los 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  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, 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 de 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 pacientes-año, 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 (0,7 por 100 pacientes-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 pacientes-año), y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 pacientes-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo.

### *Anomalías analíticas*

En los ensayos clínicos de inducción y de 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/l) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, 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/l en al menos una medición en el 2,2 % y 2,0 % de los pacientes en los grupos con 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/l en al menos una medición en el 4,6 %, 5,2 % y 1,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAL  $<0,5 \times 10^9$  células/l (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 con 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 con 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 de edad 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: [ww.notificaRAM.es](http://ww.notificaRAM.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 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no 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: L04AA44

#### 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 citoquinas 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 parejas 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 citoquinas 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 JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La dermatitis atópica está mediada por citoquinas 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 citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-6, IL-7, IL-15 e IFN- $\gamma$ ) transducen señales a través de la vía JAK1 y están involucradas en la patología de las enfermedades inflamatorias intestinales. La inhibición de JAK1 con upadacitinib modula la señalización de citoquinas dependientes de las JAK poniendo de manifiesto la carga inflamatoria y los signos y síntomas de las enfermedades inflamatorias intestinales.

#### 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.

##### *Estudios de vacunas*

Se evaluó la influencia de upadacitinib en la respuesta humoral tras la administración de la vacuna frente al herpes zóster con glicoproteína E recombinante adyuvada en 93 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con upadacitinib 15 mg. El 98% de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con metotrexato. El 49% de los pacientes tomaban corticosteroides orales al inicio del estudio. La variable primaria fue la proporción de pacientes con una respuesta humoral satisfactoria definida como un aumento  $\geq 4$  veces en la concentración de los niveles de anti-glicoproteína E previa a la vacunación en la semana 16 (4 semanas después de la vacunación con la dosis 2). La vacunación de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg produjo una respuesta humoral satisfactoria en 79/90 (88% [IC 95%: 81,0, 94,5]) de los pacientes en la semana 16.

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) recibían 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) y 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 de edad o más fueron aptos para participar. Se requería 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**

<b>Nombre del estudio</b>	<b>Población (n)</b>	<b>Grupos de tratamiento</b>	<b>Principales medidas de resultados</b>
SELECT-EARLY	Sin tratamiento previo con MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<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>• ACR50</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<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 <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>FAMEc de base</p>	<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>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	RI-MTX <sup>d</sup> (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>MTX de base</p>	<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> </ul>

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez matutina</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	RI- FAMEb <sup>c</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> FAMEc de base	<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 (o 50) = mejoría  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$ ) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); FAMEb = fármaco antirreumático 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 antirreumático 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, FACIT-F = Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga, RI= paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato, n = número aleatorizado

<sup>a</sup> Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX ni habían recibido más de 3 dosis de MTX semanales.

<sup>b</sup> Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX.

<sup>c</sup> Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a los FAMEc y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEb eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada (< 3 meses) o habían suspendido el FAMEb debido a intolerabilidad.

<sup>d</sup> Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEb (excepto adalimumab) eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada (< 3 meses) o habían suspendido el FAMEb debido a intolerabilidad.

<sup>e</sup> Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente o intolerancia a, al menos, un FAMEb.

### 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 ( $\text{DAS28-PCR} \leq 3,2$ ) y remisión clínica ( $\text{DAS28-PCR} < 2,6$ ) 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 adalimumab, 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 las mayores respuestas ACR20 a

partir de la semana 1. Se observaron unas tasas de respuesta duraderas (con o sin MTX) y las respuestas 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 mejorías 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 Sin tratamiento previo con MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-FAMEc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI- FAMEb	
	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	651	651	327	169	164
Semana											
<b>LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-PCR &lt; 2,6 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría ≥ 20% (o ≥ 50% o ≥ 70%) del Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad; RC = Remisión clínica; PCR= Proteína C-reactiva, DAS28 = Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; RI = paciente con respuesta insuficiente; LDA = Baja actividad de la enfermedad; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib <sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND <sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY											

<sup>c</sup> SELECT-EARLY  
<sup>d</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>e</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>f</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>g</sup> p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>h</sup> p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con adalimumab  
<sup>i</sup> p nominal  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con adalimumab  
<sup>j</sup> p nominal  $< 0,05$  upadacitinib en comparación con adalimumab  
<sup>k</sup> p nominal  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>l</sup> 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 Sin tratamiento previo con MTX		SELECT COMPARE RI-MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Índice de Sharp total modificado, cambio medio con respecto al inicio</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
Semana 48	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Proporción de pacientes sin progresión radiológica<sup>d</sup></b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Semana 48	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9

Abreviaturas: ADA = adalimumab; RI = paciente con respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

<sup>a</sup> Todos los datos sobre el placebo en la semana 48 se extrajeron mediante extrapolación lineal.

<sup>b</sup> SELECT-EARLY  
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>d</sup> Sin progresión definida como cambio en la mTSS  $\leq 0$   
<sup>e</sup> p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>f</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>g</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

### Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejoría significativamente mayor en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (ver Tabla 7). La mejoría en el HAQ-DI se mantuvo hasta 3 años en los pacientes que permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado con upadacitinib 15 mg según los resultados disponibles de SELECT-COMPARE y SELECT-EARLY.

**Tabla 7 Cambio medio desde el estado basal en HAQ-DI<sup>a,b</sup>**

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-FAMEc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI-BIO	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Grupo de tratamiento											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Puntuación inicial, media	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Semana 12 <sup>c</sup> / 14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Semana 24 <sup>e</sup> / 26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

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

<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias.

<sup>b</sup> 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, presión y otras actividades.

<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

<sup>h</sup> p nominal  $\leq 0,001$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

<sup>i</sup> p nominal  $\leq 0,01$  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 (FACIT-F), en comparación con placebo.

### Artritis psoriásica

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 de edad o

más con artritis psoriásica activa de moderada a grave. Todos los pacientes presentaban artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (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 ACR20 en la semana 12.

SELECT-PsA 1 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 1.705 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME no biológico. Al inicio del estudio, 1.393 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 incluía un periodo 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 (35%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 345 pacientes (54%) 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 incluía un periodo de extensión a largo plazo de hasta 3 años.

### Respuesta clínica

En ambos estudios, una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ACR20 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 ACR20 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 ACR20 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 incluían IMC inicial, PCR de alta sensibilidad inicial y número previo de FAMEs no biológicos ( $\leq 1$  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
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>f</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	35 (28, 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24, 42) <sup>d,e</sup>	
Semana 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Semana 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
<b>ACR50, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Semana 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Semana 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
<b>ACR70, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Semana 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Semana 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		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)
Semana 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) <sup>e</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>e</sup>
Semana 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>Resolución de la entesitis (LEI = 0), % de pacientes (IC del 95%)<sup>a</sup></b>					
Semana 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Semana 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) <sup>e</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Semana 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>Resolución de la dactilitis (LDI = 0), % de pacientes (IC del 95%)<sup>b</sup></b>					
Semana 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Semana 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Semana 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
<b>PASI75, % de pacientes (IC del 95%)<sup>c</sup></b>					
Semana 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>e</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>e</sup>
Semana 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Semana 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
<b>PASI90, % de pacientes (IC del 95%)<sup>c</sup></b>					
Semana 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Semana 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Semana 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría <math>\geq 20\%</math> (o <math>\geq 50\%</math> o <math>\geq 70\%</math>) 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; PASI75 (o 90) = mejoría <math>\geq 75\%</math> (o <math>\geq 90\%</math>) en el Índice de gravedad y área de la psoriasis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>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.</p>					

Estudio	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico	SELECT-PsA 2 RI-FAMEb
<sup>a</sup> 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) <sup>b</sup> En los pacientes con dactilitis al inicio del estudio (n = 126, 136 y 127, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 64 y 55, respectivamente, para SELECT-PsA 2) <sup>c</sup> En los pacientes con $\geq 3\%$ 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) <sup>d</sup> Variable primaria <sup>e</sup> p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo <sup>f</sup> p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ 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  $\leq 0,5$ ) 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 (CI del 95 %)</b>			
Semana 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11, 0,13)
Semana 56 <sup>a</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>b</sup>, % (IC del 95%)</b>			
Semana 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Semana 56 <sup>a</sup>	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> Todos los datos de placebo en la semana 56 se extrajeron mediante extrapolación lineal.			
<sup>b</sup> Sin progresión radiográfica definida como cambio en la mTSS $\leq 0,5$			
<sup>c</sup> p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ 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 SF-36v2. 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 FACIT-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 psoriásica en el 31% y el 34% de los pacientes de los estudios SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2, respectivamente. Los pacientes con espondilitis psoriásica 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.

### *Espondiloartritis axial*

#### *Espondiloartritis 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 espondiloartritis axial no radiográfica activa. El estudio SELECT-AXIS 2 (EspAax-nr) fue un ensayo clínico controlado con placebo de 52 semanas de duración realizado en 314 pacientes con espondiloartritis 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 sacroileítis 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)  $\geq 4$  y la evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar  $\geq 4$  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 espondiloartritis 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 Espondiloartritis 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-AXIS 2 (EspAax-nr), una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa 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 incluían sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondiloartritis axial no radiográfica, PCR de alta sensibilidad inicial, sacroileítis por RM y uso previo de FAMEs biológicos.

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

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % de pacientes (IC del 95 %) <sup>a</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>b</sup>	
<b>ASAS20, % de pacientes (IC del 95 %) <sup>a</sup></b>		
Semana 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) <sup>b</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>c</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>b</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>b</sup>
<b>Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95 %)</b>		
Semana 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) <sup>c</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>b</sup>
Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría $\geq 20$ % (o $\geq 40$ %) según la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondiloartritis; 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 <sup>a</sup> Una respuesta de ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría $\geq 20$ % ( $\geq 40$ %) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en $\geq 3$ de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento $\geq 20$ % y $\geq 1$ unidad para ASAS20 o empeoramiento de $> 0$ unidades para ASAS40). <sup>b</sup> multiplicidad controlada $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo <sup>c</sup> multiplicidad controlada $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo Para las variables binarias, los resultados se basan en el análisis de la imputación para no respondedores 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 BASFI 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 ASCdV, 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 Espondiloartritis 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, espondiloartritis 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 de edad o más con espondilitis anquilosante activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI)  $\geq 4$  y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor lumbar  $\geq 4$ . 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 16% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con FAMEc. 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 Espondiloartritis 40 (ASAS40) en la semana 14.

SELECT-AXIS 2 (EA) fue un ensayo clínico controlado con placebo de 14 semanas de duración realizado en 420 pacientes con espondilitis anquilosante y con exposición previa a FAMEs biológicos (el 77,4 % presentaban falta de eficacia a un inhibidor del TNF o de la interleucina 17 (IL-17i); el 30,2 % presentaban intolerancia; el 12,9 % presentaban exposición previa, pero sin falta de eficacia a dos FAMEs biológicos). Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de espondilitis anquilosante durante una media de 12,8 años y aproximadamente el 31 % de los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con FAMEc. 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 Espondiloartritis 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 incluían 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**

Estudio	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>a,b</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>c</sup>		26,4 (17,9, 34,9) <sup>c</sup>	
<b>ASAS20, % de pacientes (IC del 95 %)<sup>a</sup></b>				
Semana 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) <sup>c</sup>	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) <sup>c</sup>
<b>Remisión parcial ASAS, % de pacientes 95 %)</b>				
Semana 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) <sup>c</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>d</sup>	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) <sup>c</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>c</sup>	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) <sup>c</sup>
<b>Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95 %)</b>				
Semana 14	0	16,1 (8,7, 23,6) <sup>e</sup>	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) <sup>c</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>f</sup>	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) <sup>c</sup>
<b>Mejoría principal ASDAS, % de pacientes (IC del 95 %)</b>				
Semana 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) <sup>e</sup>	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Una respuesta ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en  $\geq 3$  de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento  $\geq 20\%$  y  $\geq 1$  unidad para ASAS20 o empeoramiento de  $> 0$  unidades para ASAS40).

<sup>b</sup> variable primaria

<sup>c</sup> multiplicidad controlada  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo

<sup>d</sup> multiplicidad controlada  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs placebo

<sup>e</sup> comparación no controlada por multiplicidad

<sup>f</sup> 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 (BASFI) en la semana 14. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en BASFI 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 ASCdV, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14.

#### *Entesitis*

En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes con entesitis preexistente (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 (MASSES) 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 metrología 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 de edad). 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  $\geq 3$  en la escala de Evaluación Global del Investigador vIGA-AD (*Investigator's Global Assessment*, IGA), en la evaluación global de la DA (eritema, induración/formación de pápulas y exudación/formación de costras) en una escala creciente de gravedad de 0 a 4, una puntuación  $\geq 16$  en el Índice de gravedad y localización del eczema (*Eczema Area and Severity Index*, EASI, puntuación compuesta que evalúa la extensión y gravedad del eritema, edema/formación de pápulas, arañazos y liquenificación en 4 zonas diferentes del cuerpo), una afectación mínima de la superficie corporal (SC)  $\geq 10\%$  y un promedio semanal de prurito  $\geq 4$  en la Escala de Valoración Numérica (*Numerical Rating Scale*, NRS).

En los tres estudios, los pacientes recibieron dosis de 15 mg, 30 mg de upadacitinib una vez al día o placebo durante 16 semanas. En el estudio AD UP, los pacientes también recibieron corticosteroides tópicos (CET) concomitantes. Tras completarse el periodo doble ciego, los pacientes aleatorizados inicialmente a upadacitinib continuaron recibiendo la misma dosis hasta la semana 260. Los pacientes del grupo placebo se aleatorizaron de nuevo en una relación 1:1 para recibir upadacitinib 15 mg o 30 mg hasta la semana 260.

### Características basales

En los estudios en monoterapia (MEASURE UP 1 y 2), el 50,0% de los pacientes tenían una puntuación basal vIGA-AD de 3 (moderada) y el 50,0% de los pacientes tenían una puntuación basal vIGA-AD de 4 (grave). La puntuación media basal del EASI fue de 29,3 y el promedio semanal de prurito NRS fue de 7,3. En el estudio con CET concomitantes (AD UP), el 47,1% de los pacientes tenían una puntuación vIGA-AD basal de 3 (moderada) y el 52,9% de los pacientes tenían una puntuación vIGA-AD basal de 4 (grave). La puntuación media basal en el EASI fue de 29,7 y el promedio semanal basal de prurito NRS fue de 7,2.

### Respuesta clínica

#### Estudios en monoterapia (MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2) y con CET concomitantes (AD UP)

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg o 30 mg alcanzaron una puntuación vIGA-AD de 0 o 1, EASI 75, o una mejoría de  $\geq 4$  puntos en la puntuación de la escala del prurito NRS en comparación con placebo en la semana 16. También se alcanzaron mejorías rápidas en el aclaramiento de la piel y el prurito (ver Tabla 12).

En la Figura 1 se muestra la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta EASI 75 y un cambio medio porcentual desde el momento basal en la escala NRS del prurito, respectivamente, hasta la semana 16 en MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2.

**Tabla 12 Resultados de eficacia de upadacitinib**

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CET	UPA 15 mg + CET	UPA 30 mg + CET
Número de sujetos aleatorizados	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Variables en la semana 16, % de respondedores (IC del 95%)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (variable co-primaria)	8 (5,12)	48 <sup>d</sup> (42,54)	62 <sup>d</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>d</sup> (33,45)	52 <sup>d</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>d</sup> (34,45)	59 <sup>d</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (variable co-primaria)	16 (12,21)	70 <sup>d</sup> (64,75)	80 <sup>d</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>d</sup> (54,66)	73 <sup>d</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>d</sup> (59,70)	77 <sup>d</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>d</sup> (47,59)	66 <sup>d</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>d</sup> (37,48)	58 <sup>d</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>d</sup> (37,48)	63 <sup>d</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>d</sup> (12,21)	27 <sup>d</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>d</sup> (10,18)	19 <sup>d</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>e</sup> (8,16)	23 <sup>d</sup> (18,27)

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

Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); 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%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) en MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) 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 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.

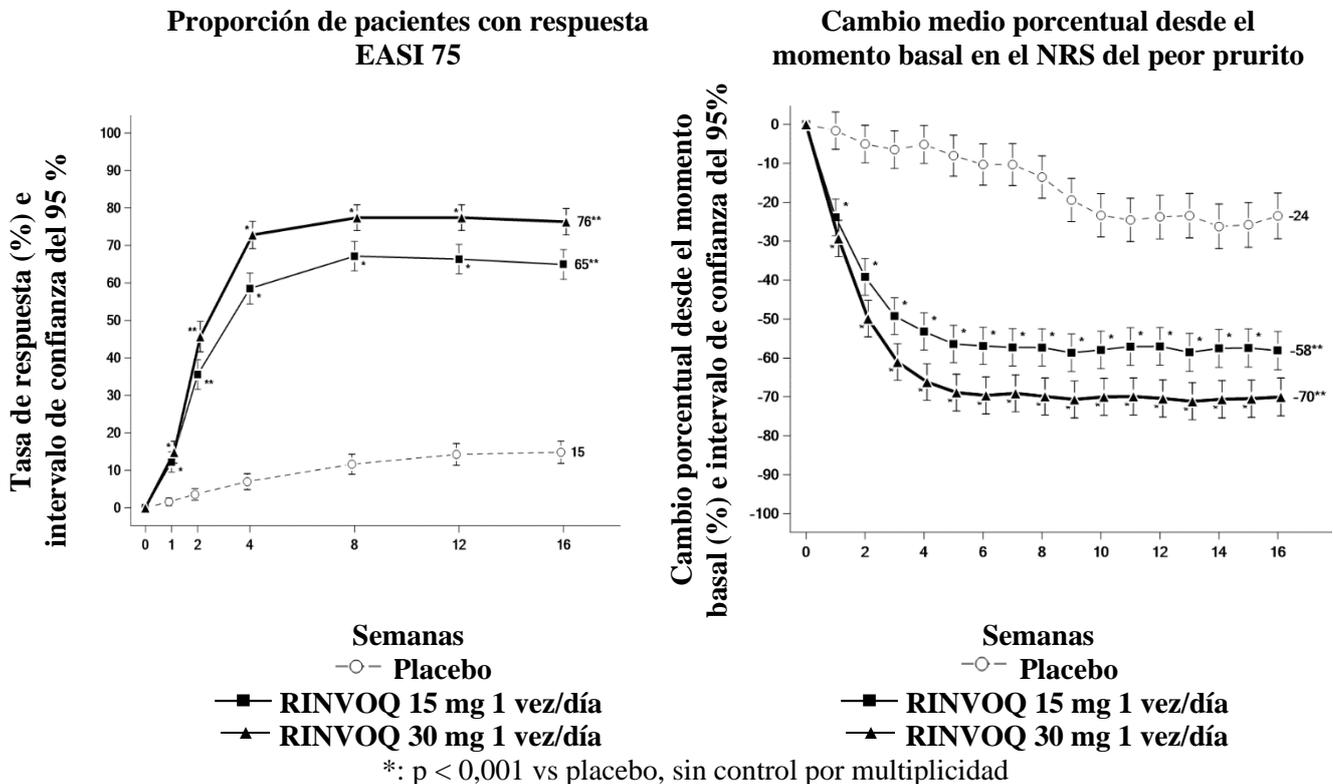
<sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación basal NRS del prurito ≥ 4).

<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 lograron 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**



\*\* : estadísticamente significativo vs placebo con  $p < 0,001$

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, 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
Grupo de tratamiento						
Número de pacientes Aleatorizados	281	281	285	278	276	282
<b>% de respondedores (IC del 95%)</b>						
ADerm-SS Dolor cutáneo (mejoría de $\geq 4$ puntos) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS Sueño (mejoría de $\geq 12$ puntos) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
Ansiedad en escala HADS $< 8$ y depresión en escala HADS $< 8$ <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)
Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); 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-IS 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 $\geq 8$ o depresión en escala HADS $\geq 8$ 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 clínicos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción idénticos, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) y UC-2 (U-ACCOMPLISH) y un estudio de mantenimiento UC-3 (U-ACHIEVE 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 corticoesteroides, el 1,1% y 0,6% con metotrexato y el 68% y 69% con aminosalicilatos. El tratamiento concomitante con tiopurina no se permitió durante los estudios. La actividad de la enfermedad del paciente fue moderada (aMS  $\geq 5, \leq 7$ ) 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 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	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%)
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Fracaso a biológico previo <sup>+</sup>	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>+</sup>	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
<b>Respuesta clínica<sup>b</sup></b>	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>+</sup>	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>+</sup>	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
<b>Curación mucosa<sup>c</sup></b>	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>+</sup>	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%

Sin fracaso a biológico previo <sup>+</sup>	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
<b>Curación mucosa histológica-endoscópica<sup>d</sup></b>	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>+</sup>	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>+</sup>	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
<b>Curación mucosa profunda<sup>e</sup></b>	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>+</sup>	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Sin fracaso a biológico previo <sup>+</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>+</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 168 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>a</sup>Según aMS: SFS ≤ 1 y no superior que en el momento basal, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad.

<sup>b</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>c</sup>ES ≤ 1 sin friabilidad.

<sup>d</sup>ES ≤ 1 sin friabilidad y puntuación de Geboes ≤ 3,1 (que indica la infiltración de neutrófilos en < 5% de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

<sup>e</sup>ES = 0, puntuación de Geboes < 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 (paMS, por sus siglas en inglés) comprende SFS y RBS. La respuesta clínica según la paMS 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 paMS 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 48,3% 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 y el 19,0% y 33,3% de los pacientes alcanzaron remisión clínica según aMS en la semana 52 con tratamiento de mantenimiento 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 periodo 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 corticoesteroides, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

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

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

\*  $p < 0,001$ , diferencia de tratamiento ajustada (IC 95%).

<sup>a</sup>Según aMS: SFS  $\leq 1$  y no superior que en el momento basal, RBS = 0, ES  $\leq 1$  sin friabilidad.

<sup>b</sup>Remisión clínica según aMS en la semana 52 en los pacientes que lograron la remisión clínica al finalizar el tratamiento de inducción.

<sup>c</sup>Remisión clínica según aMS en la semana 52 y sin corticoesteroides durante  $\geq 90$  días justo antes de la semana 52 en los pacientes que lograron la remisión clínica al finalizar el tratamiento de inducción.

<sup>d</sup>ES  $\leq 1$  sin friabilidad.

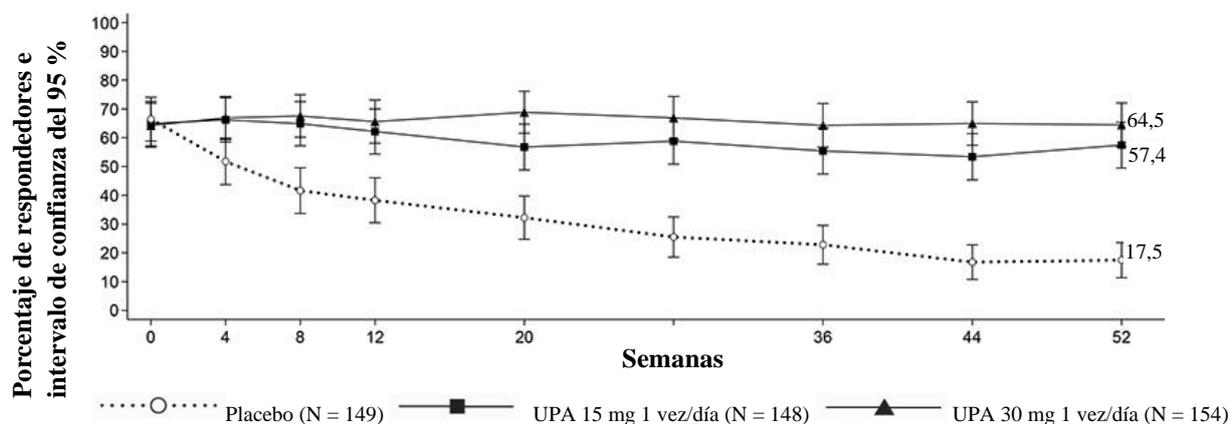
<sup>e</sup>ES  $\leq 1$  sin friabilidad y puntuación de Geboes  $\leq 3,1$  (que indica infiltración de neutrófilos en  $< 5\%$  de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

<sup>f</sup>ES = 0, puntuación de Geboes  $< 2$  (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 paMS, definida como SFS  $\leq 1$  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  $\leq 1$  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 sistémicos (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-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-ENDURE). 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  $\geq 4$  y/o una puntuación de dolor abdominal (APS) media diaria  $\geq 2$ , y una puntuación revisada de forma centralizada del índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (*Simple endoscopic Score for CD*, SES-CD)  $\geq 6$ , o  $\geq 4$  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 corticoesteroides, 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 corticoesteroides al inicio del estudio comenzaron una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides a partir de la semana 4.

Ambos estudios incluyeron un periodo 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 (APS) (disminución de la media diaria de la frecuencia de deposiciones muy blandas o líquidas  $\geq 30\%$  y/o disminución de la media diaria de la puntuación de dolor abdominal  $\geq 30\%$  y ninguna de ellas mayor que la 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 variable coprimaria de 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 FACIT-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-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferencia entre tto. (IC 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Diferencia entre tto. (IC 95%)
<b>Variables coprimarias en la semana 12</b>						
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Fracaso a biológico previo				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22; 44)
Sin fracaso a biológico previo				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14; 37)
<b>Respuesta endoscópica<sup>b</sup></b>	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Fracaso a biológico previo				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19; 39)
Sin fracaso a biológico previo				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25; 46)
<b>Variables adicionales en la semana 12</b>						
<b>Remisión clínica según CDAI<sup>c</sup></b>	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
<b>Respuesta clínica (CR-100)<sup>d</sup></b>	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
<b>Remisión clínica sin corticosteroides<sup>a,e</sup></b>	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19; 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22; 44)*

<b>Remisión endoscópica<sup>f</sup></b>	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
<b>Curación mucosa<sup>g</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)*	15%	36%	21% (14; 28)*
<b>CR-100 en la semana 2<sup>d</sup></b>	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %	32 %	12 % (4; 19)**
<p>Abreviaturas: PBO = placebo; tto. = tratamientos; UPA = upadacitinib.  * p &lt;0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  ** p &lt;0,01, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95%).  *** p nominal &lt;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 superior al valor basal.  <sup>b</sup> Disminución del índice SES-CD &gt;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> CDAI &lt;150.  <sup>d</sup> Reducción del índice CDAI de al menos 100 puntos con respecto al valor basal.  <sup>e</sup> Interrupción de los corticoesteroides y consecución de la remisión clínica en los pacientes que recibían corticoesteroides al inicio del estudio.  <sup>f</sup> Puntuación del índice SES-CD ≤4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación &gt;1 en ninguna variable individual.  <sup>g</sup> Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD ≥1 al inicio del estudio.</p>						

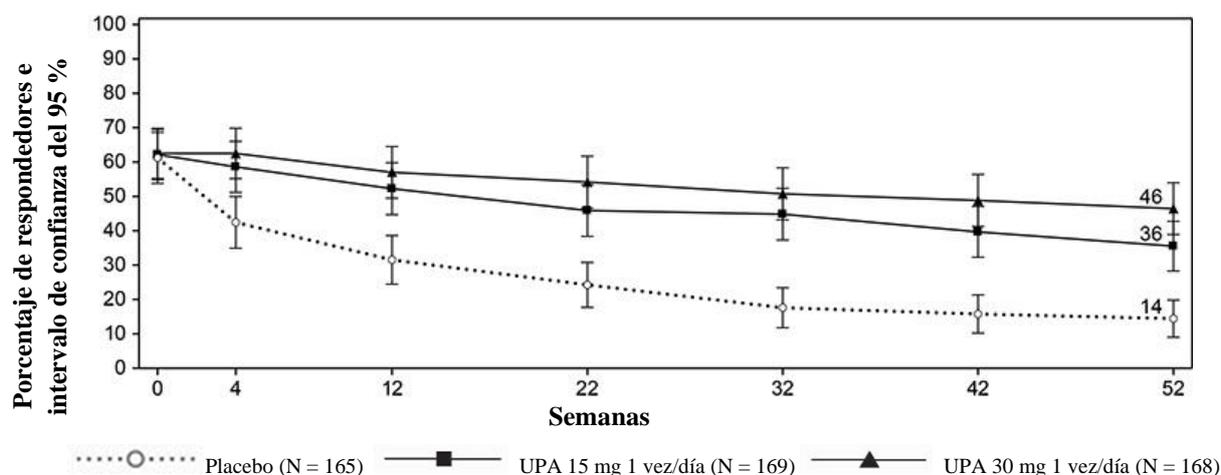
### Estudio de mantenimiento (CD-3)

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 upadacitinib 45 mg una vez al día. Los pacientes se aleatorizaron de nuevo para recibir una pauta de mantenimiento con upadacitinib 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 upadacitinib 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 upadacitinib 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>+</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% (5; 47)
<b>Respuesta endoscópica<sup>b</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 CDAI<sup>c</sup></b>	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
<b>Respuesta clínica (CR-100)<sup>d</sup></b>	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
<b>Remisión clínica sin corticoesteroides<sup>a,e</sup></b>	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*

<b>Mantenimiento de la remisión clínica<sup>a,f</sup></b>	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
<b>Remisión endoscópica<sup>g</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
<b>Curación mucosa<sup>h</sup></b>	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
<b>Remisión profunda<sup>a,i</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib.

<sup>+</sup> El grupo de placebo estaba formado por pacientes que alcanzaron respuesta clínica según SF/APS con upadacitinib 45 mg al final del estudio de inducción y fueron aleatorizados para recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

\* 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  $\leq 2,8$  y APS media diaria  $\leq 1,0$  y ninguna de ellas mayor que el valor basal.

<sup>b</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>c</sup> CDAI <150.

<sup>d</sup> Reducción del índice CDAI  $\geq 100$  puntos con respecto al valor basal.

<sup>e</sup> Sin corticoesteroides durante los 90 días previos a la semana 52 y consecución de la remisión clínica.

Entre el subconjunto de pacientes que recibían corticoesteroides al inicio de la inducción, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitinib 15 mg, el 38% (N = 63) en el grupo de upadacitinib 30 mg y el 5% (N = 61) en el grupo de placebo permanecieron sin corticoesteroides 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  $\leq 4$  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 de 0 en entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD  $\geq 1$  al inicio del estudio.

<sup>i</sup> Remisión clínica y remisión endoscópica.

Los pacientes que no presentaron respuesta clínica según SF/APS en la semana 12 tras la inducción con upadacitinib en CD-1 y CD-2 (122 pacientes) recibieron upadacitinib 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 upadacitinib 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 upadacitinib 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 upadacitinib 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 corticoesteroides entre los pacientes que tomaban corticoesteroides al inicio del estudio se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 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 upadacitinib 15 mg (25%) y en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 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 upadacitinib 30 mg. De los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de upadacitinib 15 mg y recibieron tratamiento de rescate con upadacitinib 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 relacionada con la salud

Los pacientes tratados con upadacitinib obtuvieron una mayor mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), 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 IBDQ en la semana 12 con upadacitinib 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 IBDQ en la semana 52 con respecto al valor basal fueron de 59,3, 64,5 y 46,4 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día y placebo, respectivamente.

### Población pediátrica

En los tres ensayos de fase 3 se aleatorizó a un total de 344 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave para recibir 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) de upadacitinib o placebo (N = 116), en monoterapia o en combinación con corticoesteroides 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 upadacitinib 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
Número de pacientes adolescentes aleatorizados	40	42	36	33	40	39
% respondedores (IC del 95%)						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)

Peor prurito NRS <sup>c</sup> (mejoría de $\geq 4$ puntos)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
<p>Abreviaturas: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo  Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores.</p> <p><sup>a</sup> Basado en el número de pacientes aleatorizados.  <sup>b</sup> Responder se definió como un paciente con vIGA-AD 0 o 1 (“aclaramiento total” o “aclaramiento casi total”) con una reducción de <math>\geq 2</math> puntos en una escala ordinal de 0-4.  <sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con NRS del peor prurito <math>\geq 4</math> en el momento basal).</p>						

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos relacionados con RINVOQ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica (incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis 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 Propiedades farmacocinéticas

Las exposiciones plasmáticas a upadacitinib son proporcionales a la dosis por encima del rango de dosis terapéutico. 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 upadacitinib, este se absorbe con un  $T_{\text{máx}}$  medio de entre 2 y 4 horas. La administración conjunta de upadacitinib con una comida rica en grasas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib (aumento del AUC del 29% y de  $C_{\text{máx}}$  de un 39% a un 60%). En los ensayos clínicos, upadacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2). *In vitro*, upadacitinib es un sustrato para los transportadores de salida P-gp y BCRP.

### Distribución

Upadacitinib se une a proteínas plasmáticas en un 52%. Upadacitinib se divide de forma similar entre los componentes celulares de la sangre y del plasma, como indica el cociente sangre y plasma de 1,0.

### Metabolismo

El metabolismo de upadacitinib está mediado por CYP3A4 con una posible contribución menor del CYP2D6. La actividad farmacológica de upadacitinib se atribuye a la molécula original. En un estudio con radiomarcadores en seres humanos, upadacitinib 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 upadacitinib.

### Eliminación

Tras la administración de una sola dosis de solución de liberación inmediata de upadacitinib-[<sup>14</sup>C], upadacitinib se eliminó de forma predominante como sustancia original inalterada en orina (24%) y en heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó en forma de metabolitos. La semivida de eliminación terminal media de upadacitinib osciló desde 9 a 14 horas.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

El AUC de upadacitinib 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>máx</sub> de upadacitinib 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 upadacitinib (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 upadacitinib. El AUC de upadacitinib 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>máx</sub> de upadacitinib 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. Upadacitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

### *Población pediátrica*

No se ha evaluado todavía la farmacocinética de upadacitinib en pacientes pediátricos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2).

La farmacocinética y concentraciones en estado estacionario de upadacitinib 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 upadacitinib 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 upadacitinib. La farmacocinética de upadacitinib es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos 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, a 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 1,7 y 4 veces la dosis clínica de 45 mg en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, respectivamente, upadacitinib no resultó carcinógeno.

En un estudio de carcinogénesis de 26 semanas en ratones transgénicos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic, upadacitinib no fue carcinogénico.

Los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* para detectar mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas determinaron que upadacitinib no era mutagénico ni genotóxico.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, upadacitinib no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a exposiciones de aproximadamente 17 y 34 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 upadacitinib. No se observaron efectos adversos a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC). Se observaron pérdidas tras la implantación en exposiciones 9 veces superiores a la exposición clínica en la DMRH de 45 mg (según el AUC).

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, upadacitinib fue teratogénico tanto en ratas como en conejos. Upadacitinib 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 6 veces la exposición clínica a las dosis de 15, 30 y 45 mg (según el AUC), respectivamente.

Tras la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib 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 relacionado con upadacitinib en la leche era la molécula original, upadacitinib.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido del comprimido

Celulosa microcristalina  
Hipromelosa  
Manitol  
Ácido tartárico  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Cubierta pelicular

Alcohol poli(vinílico)  
Macrogol  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro negro (E172) (solo en el comprimido de 15 mg)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172) (solo en el comprimido de 45 mg)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada en blísteres: 2 años

Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años

#### RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada en blísteres: 2 años

Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años

#### RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el blíster o frasco original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada, o envases múltiples con 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28).

Fascos 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 fascos (90 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada.

Fascos 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 fascos (90 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 comprimidos de liberación prolongada.

Fascos 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**

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada  
EU/1/19/1404/001

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada  
EU/1/19/1404/006

RINVOQ 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**

05/2024

### **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

### **12. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE FINANCIACIÓN**

Rinvoq 15 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos.  
C.N.727711.8; PVL 940,80 € / PVL-IVA 978,43 €.

Rinvoq 30 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos.  
C.N. 731564.3; PVL 1.881,6 € / PVL-IVA 1.956,86 €.

Rinvoq 45 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos.  
C.N. 758539.8; PVL 2.822,40 € / PVL-IVA 2.935,30 €.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud 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).

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la Artritis psoriásica, la Espondiloartritis axial radiográfica y la Espondiloartritis axial no radiográfica en pacientes adultos que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la Dermatitis atópica 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.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la Colitis ulcerosa y la Enfermedad de Crohn en pacientes adultos que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNFalfa o en los casos en los que el uso de anti-TNFalfa esté contraindicado.

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**FT\_P\_RNQ\_17\_May24**