

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

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

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

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

Artritis psoriásica

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

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las que Skyrizi está indicado.

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg administrados mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas (como dos inyecciones en jeringa precargada de 75 mg o una inyección en jeringa precargada o pluma precargada de 150 mg).

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

Dosis omitida

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
La información en pacientes con edad ≥ 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 risankizumab. 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 la seguridad y eficacia de risankizumab en niños y adolescentes de 5 a menos de 18 años. No se dispone de datos.

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

Pacientes con sobrepeso

No se requiere 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 afectadas por la psoriasis.

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

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

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 previos 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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con el uso de risankizumab (ver sección 4.8). Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de risankizumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Excipientes con efecto conocido

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de risankizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de risankizumab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si risankizumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y, poco después, se produce un descenso hasta concentraciones bajas; en consecuencia, no se puede descartar el riesgo para el lactante durante este breve periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento con risankizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas (13,0% en la psoriasis).

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). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de psoriasis y de 43,0 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de artritis psoriásica, incluida la exposición a largo plazo a risankizumab. La mayoría de los casos eran no graves y de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,7 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios de psoriasis y de 2,6 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios de artritis psoriásica (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Durante los ensayos clínicos de psoriasis, en los pacientes tratados con risankizumab a la dosis clínica recomendada durante un máximo de 52 semanas, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes relacionados con el tratamiento en el 24% (263/1 079) y el 14% (150/1 079) de los pacientes evaluados, respectivamente. Para los pacientes expuestos al tratamiento a largo plazo con risankizumab en el estudio de extensión, el perfil de inmunogenicidad observado hasta 204 semanas de tratamiento fue consistente en comparación con las primeras 52 semanas de tratamiento.

Para la mayoría de los pacientes con psoriasis, los anticuerpos anti-risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica ni en la seguridad. En unos pocos pacientes (aproximadamente 1%; 7/1000 en la semana 16 y 6/598 en la semana 52) con altos títulos de anticuerpos (>128), la respuesta clínica pareció reducirse. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección es numéricamente superior en los grupos anticuerpo anti-fármaco positivo en

comparación con los grupos anticuerpo anti-fármaco negativos a corto plazo (16 semanas: 2,7% frente a 1,3%) y a largo plazo (52 semanas: 5,0% frente a 3,3%). Las reacciones en el lugar de inyección fueron de intensidad leve a moderada, ninguna fue grave y ninguna condujo a la interrupción de risankizumab.

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

Artritis psoriásica

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

Pacientes de edad avanzada

La información de seguridad en pacientes con edad ≥ 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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la 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 pacientes con artritis psoriásica, se observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante desde el inicio hasta la semana 24 en los biomarcadores asociados a la IL-23 y a la IL-17, incluidos IL-17A e IL-17F en suero, y a la IL-22, tras el tratamiento con risankizumab 150 mg por vía subcutánea en la semana 0, semana 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas

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

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

Considerando todos los estudios, el 30,9% de los pacientes no había recibido previamente ningún tratamiento sistémico (incluyendo tratamiento no biológico y biológico), el 38,1% había recibido previamente fototerapia o fotoquimioterapia, el 48,3% un tratamiento sistémico no biológico, el 42,1% un tratamiento biológico y el 23,7% al menos un fármaco anti-TNF α para el tratamiento de la psoriasis. Los pacientes que completaron esos estudios y otros estudios fase II/III tuvieron la oportunidad de participar en un estudio de extensión abierto, LIMITLESS.

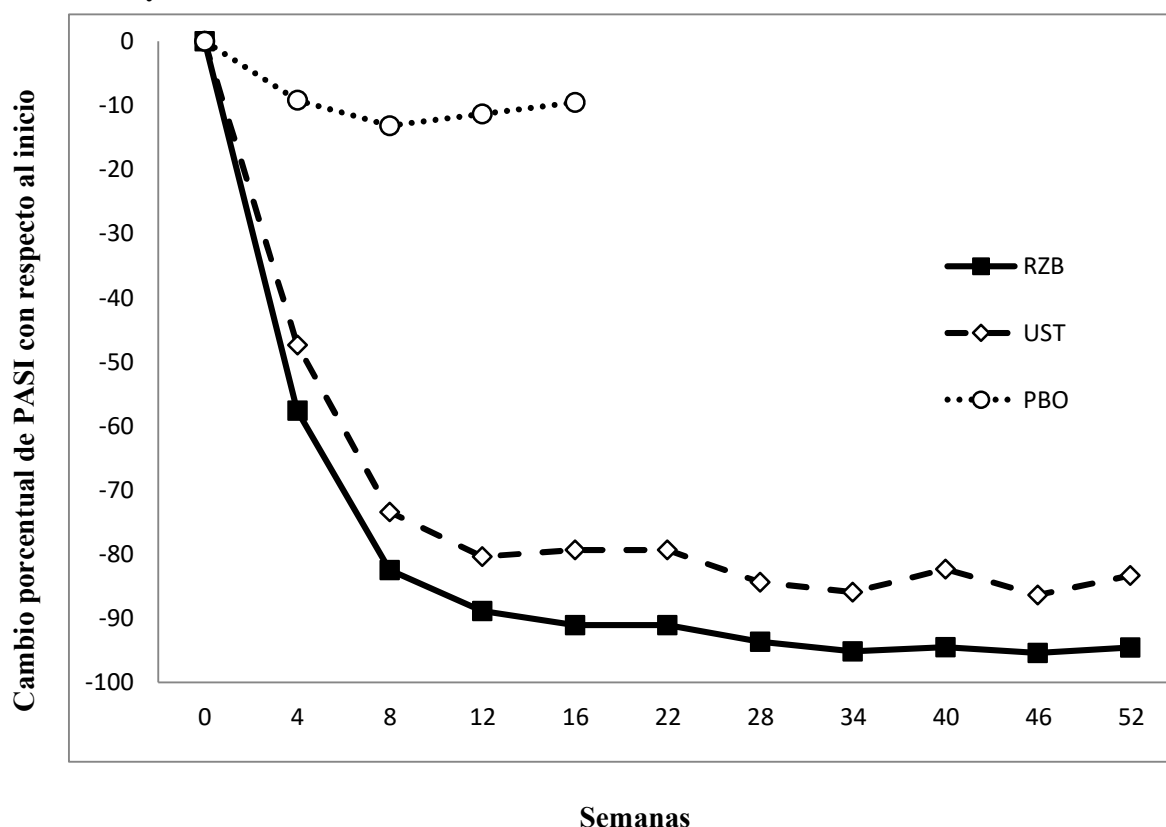
ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2

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

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

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

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



RZB = risankizumab

UST = ustekinumab

PBO = placebo

$p < 0,001$ en cada punto temporal

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

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

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

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Cambio en la semana 16 (DE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Cambio en la semana 16 (DE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Cambio en la semana 16 (DE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***
NAPSI: Cambio en la semana 52 (DE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-	-	-
PPASI: Cambio en la semana 52 (DE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-	-	-
PSSI: Cambio en la semana 52 (DE)	N = 269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-	-	-
Índice de intensidad de la psoriasis ungüal (NAPSI), índice de intensidad de la psoriasis palmoplantar (PPASI), índice de intensidad de la psoriasis del cuero cabelludo (PSSI) y desviación estándar (DE) ** P <0,01 en comparación con risankizumab *** P <0,001 en comparación con risankizumab						

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

Mantenimiento de la respuesta

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

De los pacientes que recibieron risankizumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, 525 continuaron recibiendo risankizumab cada 12 semanas en el estudio LIMITLESS. De ellos, 376 (71,6 %) completaron 252 semanas adicionales de tratamiento abierto. Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las mejorías obtenidas con risankizumab en las tasas de PASI 90 y sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” en la semana 52 se mantuvieron hasta la semana 304.

De los pacientes que recibieron ustekinumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, 172 recibieron risankizumab cada 12 semanas en el estudio LIMMITLESS. De ellos, 116 (67,4 %) completaron el estudio, incluidas las 252 semanas de tratamiento abierto con risankizumab y el seguimiento del final del estudio. Entre los pacientes que permanecieron en el estudio, las tasas de respuesta PASI 90 y sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” aumentaron desde la semana 52 hasta la semana 76 y se mantuvieron hasta la semana 304.

Las Figuras 2 y 3 muestran las tasas de respuesta PASI 90 y sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas”, respectivamente, en pacientes que completaron 252 semanas de tratamiento abierto en el estudio LIMMITLESS.

Figura 2: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 90 (casos observados) en el estudio LIMMITLESS

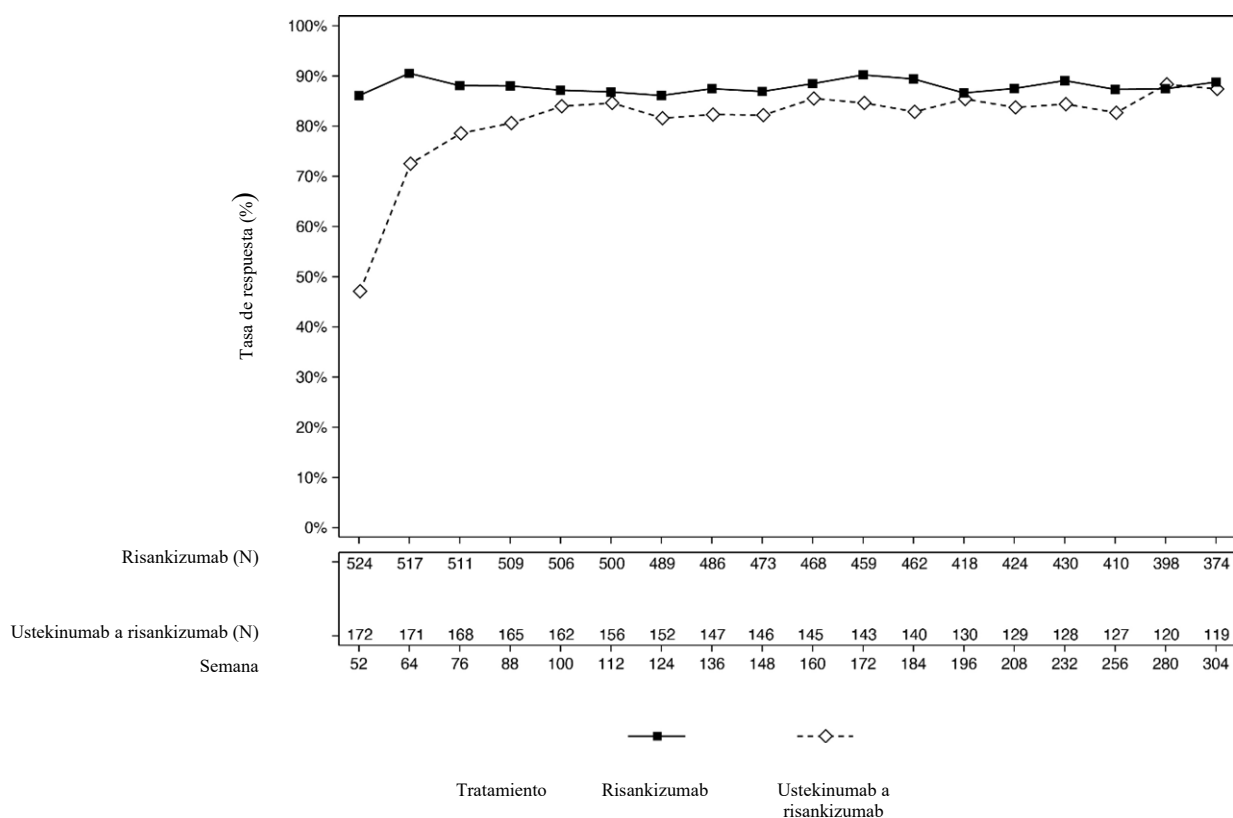
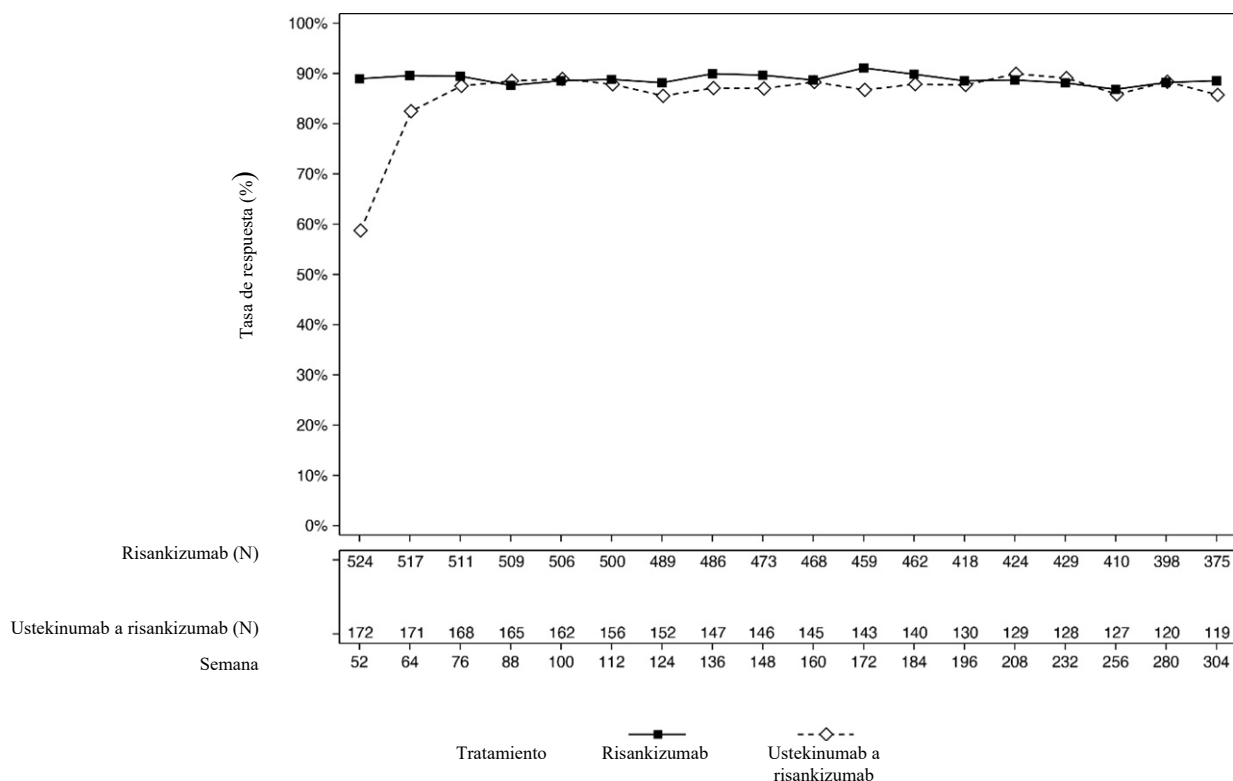


Figura 3: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta sPGA de “ausencia de lesiones” o “lesiones mínimas” por visita (casos observados) en el estudio LIMMITLESS



Las mejorías en el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI 0 o 1) se mantuvieron en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con risankizumab hasta la semana 304 en el estudio de extensión abierta LIMMITLESS.

El perfil de seguridad de risankizumab con más de 5 años de exposición fue consistente con el observado hasta las 16 semanas de exposición.

IMMHANCE

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

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

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

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

respuesta sPGA “ausencia de lesiones” en la semana 104 en comparación con el 2,2% (5/225) de los pacientes que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento.

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

IMMVENT

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

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

Los resultados se presentan en la Tabla 4.

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

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

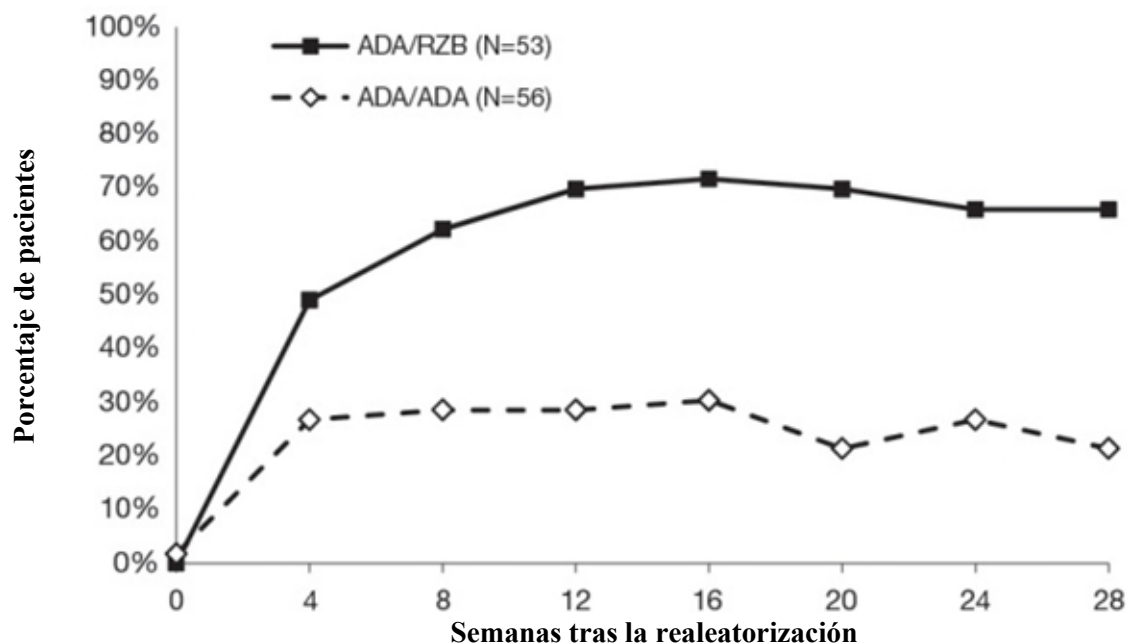
En los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 50 a <PASI 90 con adalimumab en la semana 16 y fueron realeatorizados, se observaron diferencias en las tasas de respuesta PASI 90 entre el cambio a risankizumab y la continuación con adalimumab a las 4 semanas después de la realeatorización (49,1% frente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

Los resultados tras 28 semanas desde la realeatorización se muestran en la Tabla 5 y Figura 4.

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

	Cambio a risankizumab (N=53) n (%)	Continuación con adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)
En todas las comparaciones se alcanzó $p < 0,001$.		

Figura 4: Evolución temporal de PASI 90 tras la realeatorización en el estudio IMMVENT



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

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

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

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

Artritis psoriásica

Se ha demostrado que risankizumab mejora los signos y síntomas, la función física, la calidad de vida relacionada con la salud y la proporción de pacientes sin progresión radiográfica en adultos con artritis psoriásica activa (APs).

La seguridad y eficacia de risankizumab se evaluó en 1 407 pacientes con APs activa en 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (964 en el estudio KEEPSAKE1 y 443 en el estudio KEEPSAKE2).

Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs desde hacía al menos 6 meses, conforme a los criterios de clasificación de la artritis psoriásica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), una mediana de duración de la APs de 4,9 años al inicio, ≥ 5 articulaciones dolorosas y ≥ 5 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa o psoriasis ungueal al inicio. El 55,9% de los pacientes tenía un BSA con psoriasis en placas activa $\geq 3\%$. El 63,4% y el 27,9% de los pacientes

presentaban entesitis y dactilitis, respectivamente. En KEEPSAKE1, donde se evaluó más a fondo la psoriasis ungueal, el 67,3% tenía psoriasis ungueal.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir risankizumab 150 mg o placebo en las semanas 0, 4 y 16. A partir de la semana 28, todos los pacientes recibieron risankizumab cada 12 semanas.

En el estudio KEEPSAKE1, todos los pacientes habían tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAME no biológicos y no habían recibido fármacos biológicos con anterioridad. En el estudio KEEPSAKE2, el 53,5% de los pacientes había tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con FAMES no biológicos y el 46,5% de los pacientes había tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento biológico.

En ambos estudios, el 59,6% de los pacientes recibía metotrexato (MTX) concomitante, el 11,6% recibía FAMES no biológicos concomitantes distintos de MTX y el 28,9% recibía risankizumab en monoterapia.

Respuesta clínica

El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría significativa en las medidas de actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 24. En ambos estudios, la variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR (*American College of Rheumatology, por sus siglas en inglés*) 20 en la semana 24. Los resultados principales de la eficacia se muestran en la Tabla 6.

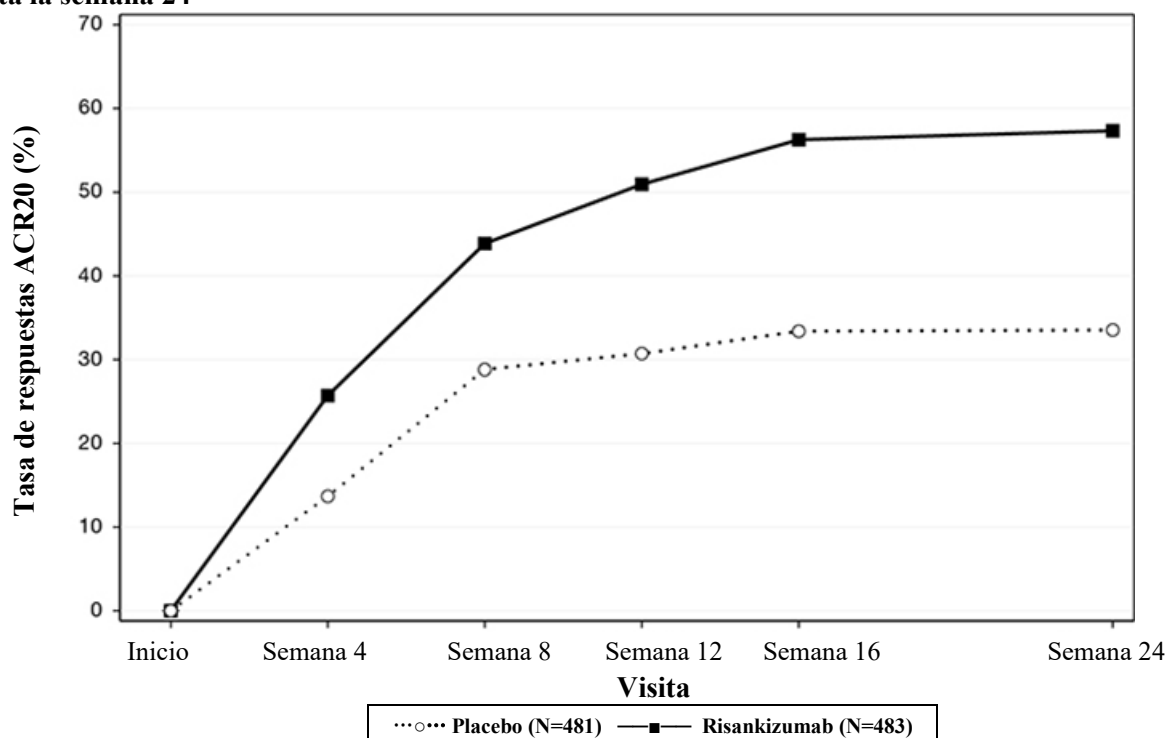
Tabla 6. Resultados de eficacia en los estudios KEEPSAKE1 y KEEPSAKE2

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
Variable	Placebo N=481 n (%)	Risankizumab N=483 n (%)	Placebo N=219 n (%)	Risankizumab N=224 n (%)
Respuesta ACR20				
Semana 16	161 (33,4)	272 (56,3) ^a	55 (25,3)	108 (48,3) ^a
Semana 24	161 (33,5)	277 (57,3) ^a	58 (26,5)	115 (51,3) ^a
Semana 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
Respuesta ACR50				
Semana 24	54 (11,3)	162 (33,4) ^b	20 (9,3)	59 (26,3) ^b
Semana 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
Respuesta ACR70				
Semana 24	23 (4,7)	74 (15,3) ^b	13 (5,9)	27 (12,0) ^c
Semana 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
Resolución de la entesitis (LEI = 0)				
Semana 24*	156/448 (34,8) ^d	215/444 (48,4) ^{a, d}	-	-
Semana 52*	-	244/393 (62,1) ^d	-	-
Resolución de la dactilitis (LDI = 0)				
Semana 24*	104/204 (51,0) ^e	128/188 (68,1) ^{a, e}	-	-
Semana 52*	-	143/171 (83,6) ^e	-	-
Respuesta de actividad mínima de la enfermedad (MDA)				
Semana 24	49 (10,2)	121 (25,0) ^a	25 (11,4)	57 (25,6) ^a
Semana 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)
*se muestran los datos de los pacientes disponibles en formato n/N observados (%). ^{a)} $p \leq 0,001$ en la comparación entre risankizumab y placebo controlada por multiplicidad. ^{b)} $p \leq 0,001$ nominal en la comparación entre risankizumab y placebo. ^{c)} $p \leq 0,05$ nominal en la comparación entre risankizumab y placebo. ^{d)} Resumido a partir de los datos agrupados de KEEPSAKE1 y KEEPSAKE2 de pacientes con LEI >0 al inicio. ^{e)} Resumido a partir de los datos agrupados de KEEPSAKE1 y KEEPSAKE2 de pacientes con LDI >0 al inicio.				

Respuesta a lo largo del tiempo

En KEEPSAKE1, se observó una mayor respuesta ACR20 en el grupo de risankizumab en comparación con placebo ya en la semana 4 (25,7%) y la diferencia entre tratamientos continuó a lo largo del tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

Figura 5. Porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR20 en el estudio KEEPSAKE1 hasta la semana 24



Ya en la semana 4, se observó una mayor respuesta ACR20 con risankizumab en comparación con placebo en el 19,6% de los pacientes del estudio KEEPSAKE2.

Las respuestas observadas en los grupos de risankizumab fueron similares, independientemente del uso concomitante de FAME no biológico, el número de FAMEs no biológicos previos, la edad, el sexo, la raza y el IMC. En el estudio KEEPSAKE2, las respuestas se observaron independientemente del tratamiento previo con fármacos biológicos.

El perfil de seguridad de risankizumab con un máximo de 52 semanas de exposición fue acorde con el perfil observado hasta la semana 24.

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó los criterios de respuesta de la artritis psoriásica (*PsA Response Criteria*, PsARC) modificados en la semana 24 fue mayor con risankizumab que con placebo. Además, en la semana 24, los pacientes que recibieron risankizumab lograron una mejoría superior en la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (*Disease Activity Score [28 joints]*, DAS28) usando la proteína C reactiva (PCR) (DAS28-PCR), en comparación con los que recibieron placebo. Las mejorías en PsARC y DAS28-PCR se mantuvieron hasta la semana 52.

El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría de los componentes individuales de la respuesta ACR, el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI), la evaluación del dolor y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US), en comparación con placebo.

El tratamiento con risankizumab mejoró de forma estadísticamente significativa las manifestaciones cutáneas de la psoriasis en pacientes con APs.

El tratamiento con risankizumab dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones del índice de intensidad de la psoriasis ungueal modificado (*modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI) y de la evaluación global del médico de la psoriasis ungueal (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) de 5 puntos, en pacientes con psoriasis ungueal al inicio del estudio KEEPSAKE1 (67,3%). Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 52 (ver Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de eficacia en la psoriasis ungueal en el estudio KEEPSAKE1

	Placebo N=338	Risankizumab N=309
Cambio con respecto al inicio en mNAPSI^a		
Semana 24	-5,57	-9,76 ^b
Semana 52	-	-13,64
Cambio con respecto al inicio en PGA-F^a		
Semana 24	-0,4	-0,8 ^b
Semana 52	-	-1,2
Ausencia de lesiones/lesiones mínimas y mejoría de grado ≥ 2 en PGA-F^c		
Semana 24, n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) ^d
Semana 52, n (%)	-	105 (58,0)
^{a)} Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal al inicio (placebo, N=338; risankizumab, N=309; en la semana 52, mNAPSI, observado con risankizumab N=290; PGA-F, observado con risankizumab N=291). ^{b)} $p \leq 0,001$ en la comparación entre risankizumab y placebo controlada por multiplicidad. ^{c)} Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal y una puntuación en la evaluación global de PGA-F de “Leve”, “Moderada” o “Grave” al inicio (placebo, N=190; risankizumab, N=188; en la semana 52, observado con risankizumab N=181). ^{d)} $p \leq 0,001$ nominal en la comparación entre risankizumab y placebo.		

Respuesta radiográfica

En el estudio KEEPSAKE1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó mediante radiografías y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (*modified Total Sharp Score*, mTSS) en la semana 24, en comparación con el valor inicial. La puntuación mTSS se modificó para la APs mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) de la mano. En la semana 24, la progresión media del daño estructural con risankizumab (mTSS media de 0,23), en comparación con placebo (mTSS media de 0,32) no fue estadísticamente significativa. En la semana 24, la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (definida como un cambio con respecto al valor inicial en mTSS ≤ 0) fue mayor con risankizumab (92,4%) que con placebo (87,7%). Esta respuesta se mantuvo hasta la semana 52.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab presentaron una mejoría estadísticamente significativa con respecto al inicio en la función física evaluada mediante el HAQ-DI en la semana 24 (KEEPSAKE1 [-0,31] en comparación con placebo [-0,11] [$p \leq 0,001$]), (KEEPSAKE2 [-0,22] en comparación con placebo [-0,05] [$p \leq 0,001$]). En la semana 24, una mayor proporción de pacientes había logrado una reducción clínicamente significativa de al menos 0,35 puntos en el HAQ-DI con respecto al inicio en el grupo de risankizumab en comparación con el de placebo. Las mejorías en la función física se mantuvieron hasta la semana 52.

En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab mostraron mejorías significativas en las puntuaciones del resumen del componente físico del SF-36 V2 y en las puntuaciones en FACIT-Fatiga en la semana 24, en comparación con placebo, y las mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

Al inicio del estudio, se notificó la presencia de espondilitis psoriásica en el 19,6% de los pacientes (7,9% diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) del estudio KEEPSAKE1 y en el 19,6% (5% diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) de los pacientes del estudio KEEPSAKE2. Los pacientes con espondilitis psoriásica evaluada clínicamente que recibieron tratamiento con risankizumab presentaron mejorías con respecto al inicio en las puntuaciones del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI), en comparación con placebo en la semana 24. Las mejorías se mantuvieron hasta la semana 52. No hay datos suficientes que sean indicativos de la eficacia de risankizumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante confirmada por radiografía o resonancia magnética, debido al reducido número de pacientes estudiados.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de risankizumab fue similar entre los pacientes con psoriasis en placas y los pacientes con artritis psoriásica.

Absorción

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

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

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

Distribución

La media ($\pm$ desviación estándar) del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de risankizumab fue de 11,4 ($\pm 2,7$) 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.

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.

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 ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aproximadamente proporcionales a la dosis, en los intervalos de dosis evaluados de 18 a 300 mg o de 0,25 a 1 mg/kg por vía subcutánea en sujetos sanos o con psoriasis.

Interacciones

Se realizó un estudio de interacciones en pacientes con psoriasis en placas para evaluar el efecto de la administración repetida de risankizumab sobre la farmacocinética de sustratos sensibles del citocromo P450 (CYP) utilizados como sondas. La exposición a 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 o artritis psoriásica durante los estudios clínicos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

De los 2 234 pacientes con psoriasis en placas expuestos a risankizumab, 243 tenían 65 años o más y 24 pacientes, 75 años o más. De los 1 542 pacientes con artritis psoriásica expuestos a risankizumab, 246 tenían 65 años o más y 34 pacientes, 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la exposición a risankizumab entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad que recibieron risankizumab.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de risankizumab. Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina y los marcadores de la función hepática (ALT/AST/bilirrubina) no tuvieron un efecto significativo sobre el aclaramiento de risankizumab en pacientes con psoriasis en placas o artritis psoriásica.

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

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de risankizumab aumentan con el peso corporal, lo que puede resultar en una reducción de la eficacia en pacientes con elevado peso corporal (>130 kg). No

obstante, esta observación se basa en un número limitado de pacientes. Actualmente no se recomienda un ajuste de dosis en función del peso corporal.

Sexo 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 artritis psoriásica. En un estudio de farmacocinética clínica en voluntarios sanos, no se detectaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a risankizumab en pacientes chinos o japoneses en comparación con pacientes caucásicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios 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 producen exposiciones de aproximadamente 70 veces la exposición clínica a la dosis humana máxima recomendada [MRHD]).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la pluma precargada o la(s) jeringa(s) precargada(s) en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Skyrizi 150 mg en pluma precargada o en jeringa precargada se puede conservar fuera de la nevera (a una temperatura máxima de 25 °C) durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

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

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

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

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

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

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

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

Precauciones especiales generales

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

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/19/1361/002

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/19/1361/003

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

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2019

Fecha de la última renovación: 05/enero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO (PVL IVA)

Skyrizi 150 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada.

C.N. 731118.8; PVL 3.833,49€ / PVL IVA 3.986,83€.

Skyrizi 150 mg solución inyectable en jeringa precargada, 1 jeringa precargada.

C.N. 731119.5; PVL 3.833,49€ / PVL IVA 3.986,83€.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de antiTNF esté contraindicado.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud solo o en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y que han utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

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_P_SKY_150_02_Feb25

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión
Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho
Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión
Cada vial contiene 600 mg de risankizumab en 10,0 ml de solución.

Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho

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

Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho

Cada cartucho contiene 180 mg de risankizumab en 1,2 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.

Este medicamento contiene 164 mg de sorbitol en cada dosis de 360 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión
Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

La solución es de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente.

Skyrizi 360 mg y 1800 mg solución inyectable en cartucho
Solución inyectable (inyectable)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn

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.

Colitis ulcerosa

Skyrizi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa 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

Enfermedad de Crohn

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.

Colitis ulcerosa

La dosis recomendada de inducción es de 1 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, semana 4 y semana 8. A partir de la semana 12 y posteriormente cada 8 semanas, la dosis de mantenimiento recomendada se basa en la situación clínica de cada paciente:

- Se recomienda una dosis de 180 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que experimenten una mejoría adecuada en la actividad de la enfermedad tras la inducción.
- Se recomienda una dosis de 360 mg administrada mediante inyección subcutánea para los pacientes que no experimenten una mejoría adecuada en la actividad de la enfermedad tras la inducción.

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

No se requiere un ajuste de dosis (ver sección 5.2).
La información en pacientes con edad ≥ 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 y de la colitis ulcerosa en pacientes de 0 a 17 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Pacientes con sobrepeso

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

Forma de administración

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Para perfusión intravenosa.

Skyrizi concentrado para solución para perfusión es únicamente para uso por vía intravenosa. La dosis de 600 mg se debe administrar durante al menos una hora y la dosis de 1 200 mg se debe administrar durante al menos dos horas. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Skyrizi 360 mg y 180 mg solución inyectable en cartucho

Skyrizi se administra mediante inyección subcutánea.

La inyección se debe administrar en el muslo o el abdomen. Skyrizi no se debe 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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con el uso de risankizumab (ver sección 4.8). Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de risankizumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Excipientes con efecto conocido

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

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

Skyrizi 360 mg y 180 mg solución inyectable en cartucho

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 (15,6% en la enfermedad de Crohn y 26,2% en la colitis ulcerosa).

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). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Psoriasis

Infecciones

En todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a risankizumab, la tasa de infecciones fue de 75,5 eventos por cada 100 pacientes-año. La mayoría de los casos eran no graves y de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,7 eventos por cada 100 pacientes-año (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 en todas las indicaciones.

Infecciones

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83,3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 600 mg por vía intravenosa en comparación con 117,7 eventos por cada 100 pacientes-año con placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3,4 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 600 mg por vía intravenosa en comparación con 16,7 eventos por cada 100 pacientes-año 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 pacientes-año 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 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 6,0 eventos por cada 100 pacientes-año 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 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab (ver sección 4.4).

Colitis ulcerosa

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con colitis ulcerosa tratados con risankizumab fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes en todas las indicaciones.

Infecciones

La tasa de infecciones en los datos agrupados del estudio de inducción de 12 semanas fue de 78,3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 1 200 mg por vía intravenosa en comparación con 74,2 eventos por cada 100 pacientes-año con placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3,0 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 1 200 mg por vía intravenosa en comparación con 5,4 eventos por cada 100 pacientes-año con placebo (ver sección 4.4).

La tasa de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 67,4 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg por vía subcutánea y de 56,5 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 64,6 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab. La tasa de infecciones graves fue de 1,1 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 180 mg por vía subcutánea y de 0,6 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes tratados con risankizumab 360 mg por vía subcutánea tras la inducción con risankizumab en comparación con 2,3 eventos por cada 100 pacientes-año en los pacientes que recibieron placebo tras la inducción con risankizumab (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

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.

En los pacientes con colitis ulcerosa tratados con risankizumab a la dosis de inducción intravenosa y de mantenimiento subcutáneas recomendadas (180 mg o 360 mg) durante un máximo de 64 semanas en ensayos clínicos de colitis ulcerosa, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 8,9% (8/90) y el 6,7% (6/90) con la dosis de 180 mg subcutánea, o en el 4,4% (4/91) y el 2,2% (2/91) con la dosis de 360 mg subcutánea 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 ≥ 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.

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.

En un estudio de fase 2b/3 realizado en pacientes con colitis ulcerosa, se observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante con respecto al valor basal en los biomarcadores inflamatorios, CPF y PCR, y en el biomarcador asociado a la vía IL-23, IL-22 sérica, en la semana 12 del estudio de inducción. Las reducciones de CPF, PCR e IL-22 sérica se mantuvieron hasta la semana 52 del estudio de mantenimiento.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Crohn

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 ≥ 4 y/o una puntuación de dolor abdominal (AP) diaria media ≥ 2 , y una puntuación en el índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (*Simple endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 , o ≥ 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 por vía intravenosa, 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 respuesta clínica mejorada 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 intravenoso (N=175) %	Risankizumab 600 mg intravenoso (N=336) %	Diferencia entre tratamientos ^d (IC del 95%)	Placebo intravenoso (N=187) %	Risankizumab 600 mg intravenoso (N=191) %	Diferencia entre tratamientos ^d (IC del 95%)
Variables co-primarias						
Remisión clínica en la semana 12^e	22%	43%	22% [14%, 30%] ^a	19%	35%	15% [6%, 24%] ^b
Respuesta endoscópica en la semana 12^f	12%	40%	28% [21%, 35%] ^a	11%	29%	18% [10%, 25%] ^a
Variables adicionales						
Respuesta clínica	31%	46%	15% [6%, 23%] ^b	32%	45%	14% [4%, 23%] ^c

mejorada de SF/AP en la semana 4^g						
Respuesta clínica mejorada de SF/AP en la semana 12^g	42%	63%	21% [12%, 30%] ^a	39%	62%	23% [13%, 33%] ^a
CDAI <150 en la semana 4	10%	18%	8% [1%, 14%] ^c	11%	21%	10% [2%, 17%] ^c
CDAI <150 en la semana 12	25%	45%	21% [12%, 29%] ^a	20%	42%	22% [13%, 31%] ^a
Curación mucosa en la semana 12^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%, 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%, 15%] ^b
Remisión endoscópica en la semana 12ⁱ	9%	24%	15% [9%, 21%] ^a	4%	19%	15% [9%, 21%] ^a
^a Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (p <0,001). ^b Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo (p ≤0,01). ^c Valor p nominal ≤0,05 en la comparación entre risankizumab y placebo. ^d Diferencia entre tratamientos ajustada. ^e 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. ^f 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. ^g Respuesta clínica mejorada 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. ^h Curación mucosa: subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 en pacientes con una subpuntuación basal ≥1. ⁱ Remisión endoscópica: SES-CD ≤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 respuesta clínica mejorada de SF/AP como 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 intravenoso	Risankizumab 600 mg	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
Remisión clínica según la puntuación de SF/AP			
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%]
Respuesta endoscópica			
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 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 (dosis recomendada) o, 180 mg de risankizumab por vía subcutánea cada 8 semanas, o para retirarse del tratamiento con risankizumab y recibir placebo por vía por vía subcutánea 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)

	FORTIFY		
	Inducción con risankizumab intravenoso/placebo subcutáneo ^f (N=164)%	Inducción con risankizumab intravenoso /risankizumab 360 mg subcutáneo (N= 141)%	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)

Variables co-primarias			
Remisión clínica	40%	52%	15% [5%, 25%] ^{a,g}
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%]
Respuesta endoscópica	22%	47%	28% [19%, 37%] ^{b,g}
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%]
Variables adicionales			
Respuesta clínica mejorada de SF/AP	49%	59%	13% [2%, 23%] ^{e,g}
Mantenimiento de la remisión clínica^h	(N=91) 51%	(N=72) 69%	21% [6%, 35%] ^{d,g}
Remisión endoscópica	13%	39%	28% [20%, 37%] ^{c,g}
Curación mucosa	(N=162) 10%	(N=141) 31%	22% [14%, 30%] ^{c,g}
^a Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo ($p \leq 0,01$). ^b Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo ($p < 0,001$). ^c Valor p nominal $< 0,001$ en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general. ^d Valor p nominal $\leq 0,01$ en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general. ^e Valor p nominal $\leq 0,05$ en la comparación entre risankizumab y placebo sin control de error de tipo 1 de manera general. ^f 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). ^g Diferencia entre tratamientos ajustada. ^h Mantenimiento de la remisión clínica: remisión clínica en la semana 52 en pacientes con remisión clínica en la semana 0.			

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

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

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 subcutánea 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 subcutánea y recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (1 dosis única de 1 200 mg por vía intravenosa, seguida de 360 mg por vía subcutánea 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 intravenoso/risankizumab subcutáneo en FORTIFY hasta la semana 52.

Colitis ulcerosa

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de risankizumab en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los pacientes incluidos tenían ≥ 18 y ≤ 80 años de edad y un índice de Mayo adaptado (aMS) de 5 a 9 (utilizando el sistema de puntuación de Mayo, excluida la evaluación global del médico) y una subpuntuación endoscópica (ES) de 2 o 3 en la endoscopia de selección, confirmada mediante revisión central.

El estudio de inducción intravenosa de 12 semanas (INSPIRE) incluyó un periodo de extensión de 12 semanas para los pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica (definida como una reducción con respecto al valor basal en la aMS ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$ y una reducción en la subpuntuación de sangrado rectal [RBS] ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1) en la semana 12. Tras el estudio INSPIRE se realizó un estudio aleatorizado de retirada del tratamiento de mantenimiento subcutáneo (COMMAND) de 52 semanas que incluyó a pacientes con respuesta clínica a las 12 semanas de tratamiento de inducción con risankizumab intravenoso, lo que representa al menos 64 semanas de tratamiento.

INSPIRE

En el estudio INSPIRE, 975 pacientes fueron aleatorizados y recibieron risankizumab 1 200 mg o placebo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

En INSPIRE, el 52% (503/975) de los pacientes había fracasado (respuesta inadecuada o intolerancia) a uno o más tratamientos biológicos, inhibidores de JAK y/o moduladores del receptor de S1P. De

estos 503 pacientes, 488 (97%) fracasaron a los tratamientos biológicos y 90 (18%) fracasaron a los inhibidores de JAK.

Se permitió a los pacientes incluidos utilizar una dosis estable de corticoesteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente), inmunomoduladores y aminosalicilatos. Al inicio del estudio INSPIRE, el 36% de los pacientes recibía corticoesteroides, el 17% inmunomoduladores y el 73% aminosalicilatos. La actividad de la enfermedad de los pacientes era moderada (aMS ≤ 7) en el 58% de los pacientes y grave (aMS > 7) en el 42% de los pacientes.

En INSPIRE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab alcanzó la variable primaria de remisión clínica según el índice de aMS (definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones (SFS) ≤ 1 , y no superior a la basal, RBS = 0 y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad) en la semana 12 en comparación con placebo (Tabla 5). Los resultados de la variable primaria y de las variables secundarias clave se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia en INSPIRE en la semana 12

Variable	Placebo intravenoso (N = 325) %	Risankizumab 1 200 mg intravenoso (N = 650) %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95%)
Actividad de la enfermedad y síntomas de la CU			
Remisión clínica^{a,b}	6%	20%	14% ^f [10%; 18%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	4% (N = 170)	11% (N = 333)	7% [3%; 12%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	8% (N = 155)	30% (N = 317)	21% [15%; 28%]
Respuesta clínica^c	36%	64%	29% ^f [22%; 35%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	31% (N = 170)	55% (N = 333)	24% [15%; 33%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	41% (N = 155)	74% (N = 317)	33% [24%; 42%]
Evaluación endoscópica e histológica			
Curación de la mucosa^d	12%	37%	24% ^f [19%; 29%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	10% (N = 170)	26% (N = 333)	16% [9%; 22%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	14% (N = 155)	48% (N = 317)	33% [26%; 41%]
Curación de la mucosa histológica-endoscópica^e	8%	24%	17% ^f [12%; 21%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	7% (N = 170)	16% (N = 333)	9% [3%; 14%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	8% (N = 155)	33% (N = 317)	25% [18%; 32%]
^a Variable primaria. ^b Remisión clínica según el índice de aMS: SFS ≤ 1 , y no mayor que el valor basal, RBS = 0 y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad. ^c Respuesta clínica según el índice de aMS: una disminución con respecto al valor basal ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$, y una disminución en la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1 .			

^d ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad.

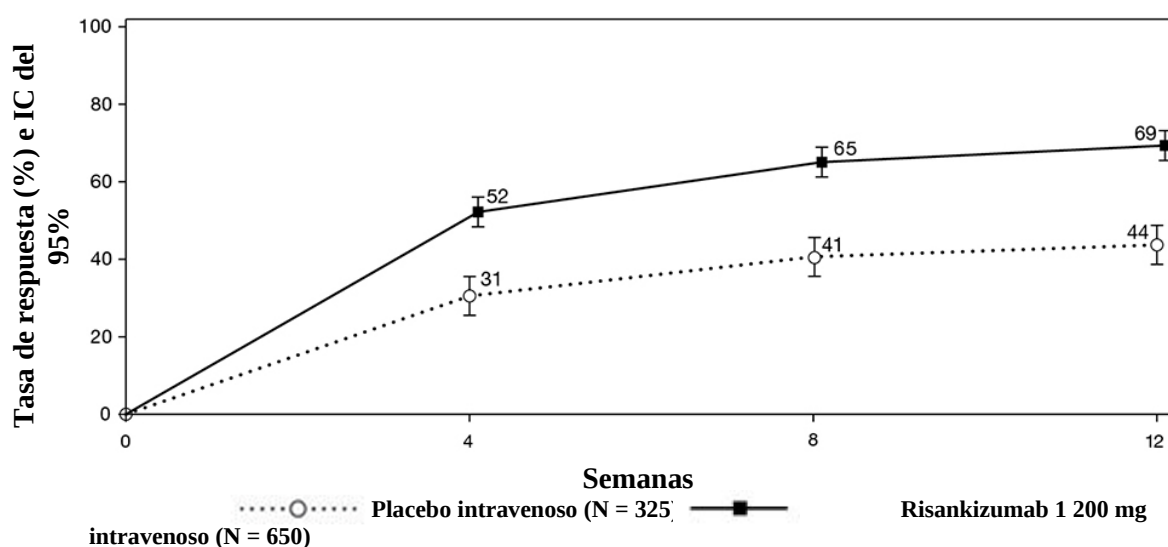
^e ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad y una puntuación en la escala de Geboes $\leq 3,1$ (lo que indica infiltración de neutrófilos $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas, ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f $p < 0,00001$; diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95%).

Actividad clínica y síntomas de la enfermedad

El índice de Mayo parcial adaptado (paMS) se compone de SFS y RBS. La respuesta clínica según el índice de paMS se define como una disminución de ≥ 1 punto y $\geq 30\%$ con respecto al valor basal y una disminución de la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1 . Los resultados de la respuesta clínica según el índice de paMS a lo largo del tiempo en INSPIRE se muestran en la Figura 1. El inicio de la eficacia fue rápido, y la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta clínica ya en la semana 4 fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab que en los tratados con placebo (52% frente a 31%, respectivamente, $p < 0,00001$).

Figura 1. Proporción de pacientes que alcanzó una respuesta clínica según el índice de paMS a lo largo del tiempo en el estudio de inducción INSPIRE



Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo no presentó dolor abdominal (36% frente a 26%, respectivamente, $p < 0,01$) ni urgencia intestinal (44% frente a 28%, respectivamente, $p < 0,00001$) en la semana 12.

Otros síntomas de la CU

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

La proporción de pacientes que no presentó deposiciones nocturnas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (67% frente a 43%, respectivamente, $p < 0,00001$).

La proporción de pacientes que no presentó tenesmo fue significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (49% frente a 30%, respectivamente, $p < 0,00001$).

El número de días con interrupción del sueño debido a los síntomas de la CU por semana se redujo en una cantidad significativamente mayor en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo en la semana 12 (cambio con respecto al valor basal en risankizumab = -2,5; placebo = -1,5; $p < 0,00001$).

Hospitalizaciones relacionadas con la CU

Las tasas de hospitalizaciones relacionadas con la CU hasta la semana 12 fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo (1% frente a 6%, respectivamente, $p < 0,00001$).

Tratamiento extendido en los pacientes que no respondieron en la semana 12

Un total de 141 pacientes que no presentaron una respuesta clínica en la semana 12 de inducción con risankizumab en INSPIRE recibieron una dosis subcutánea de 180 mg o 360 mg de risankizumab en la semana 12 y en la semana 20. De los 71 pacientes que recibieron risankizumab 180 mg subcutáneo y de los 70 pacientes que recibieron risankizumab 360 mg subcutáneo, el 56% y el 57% alcanzaron una respuesta clínica en la semana 24, respectivamente.

COMMAND

El estudio de mantenimiento COMMAND evaluó a 548 pacientes con respuesta clínica tras 12 semanas de tratamiento de inducción con risankizumab intravenoso en el estudio INSPIRE. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento de risankizumab 180 mg subcutáneo o 360 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para retirar la inducción con risankizumab y recibir placebo subcutáneo cada 8 semanas durante un máximo de 52 semanas.

En COMMAND, el 75% (411/548) de los pacientes había fracasado (respuesta inadecuada o intolerancia) a uno o más tratamientos biológicos, inhibidores de JAK y/o moduladores del receptor de S1P antes del inicio de la inducción. De estos 411 pacientes, 407 (99%) fracasaron a los tratamientos biológicos y 78 (19%) fracasaron a los inhibidores de JAK.

En COMMAND, una proporción significativamente mayor de los 548 pacientes tratados con risankizumab 180 mg subcutáneo o risankizumab 360 mg subcutáneo alcanzó la variable primaria de remisión clínica según el índice de aMS en la semana 52 en comparación con placebo (ver Tabla 6). Los resultados de la variable primaria y de las variables secundarias clave se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia en COMMAND en la semana 52 (64 semanas desde el inicio de la dosis de inducción)

Variable	Inducción con risankizumab intravenoso/P placebo subcutáneo + (N = 183) %	Inducción con risankizumab IV/Risankizumab 180 mg subcutáneo (N = 179) %	Inducción con risankizumab IV/Risankizumab 360 mg subcutáneo (N = 186) %	Diferencia entre tratamientos (IC del 97,5%) ⁺⁺	
				Inducción con risankizumab intravenoso/Risankizumab 180 mg subcutáneo	Inducción con risankizumab intravenoso/Risankizumab 360 mg subcutáneo
Actividad de la enfermedad y síntomas de la CU					
Remisión clínica ^{a,b}	25%	40%	38%	16% ^h [6%; 27%]	14% ^h [4%; 24%]
Con fracaso a un tratamiento	23% (N = 138)	37% (N = 134)	29% (N = 139)	13% [1%; 26%]	6% [-6%; 18%]

biológico y/o a inhibidores de JAK					
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	31% (N = 45)	51% (N = 45)	62% (N = 47)	20% [-3%; 43%]	31% [8%; 53%]
Mantenimiento de la remisión clínica^c	40% (N = 53)	70% (N = 44)	50% (N = 40)	29% ^h [7%; 51%]	13% ^k [-11%; 36%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	37% (N = 35)	65% (N = 26)	44% (N = 25)	28% [0%; 56%]	7% [-22%; 36%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	44% (N = 18)	77% (N = 18)	60% (N = 15)	33% [2%; 67%]	16% [-23%; 54%]
Remisión clínica sin corticoesteroides^d	25%	40%	37%	16% ^h [6%; 26%]	14% ^h [3%; 24%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	23% (N = 138)	36% (N = 134)	29% (N = 139)	13% [0%; 25%]	6% [-6%; 18%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	31% (N = 45)	51% (N = 45)	60% (N = 47)	20% [-3%; 43%]	28% [6%; 51%]
Respuesta clínica^e	52%	68%	62%	17% ⁱ [6%; 28%]	11% ^j [0%; 23%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	46% (N = 138)	63% (N = 134)	57% (N = 139)	18% [4%; 31%]	11% [-2%; 25%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	71% (N = 45)	82% (N = 45)	79% (N = 47)	11% [-9%; 31%]	8% [-13%; 28%]
Evaluación endoscópica e histológica					
Curación de la mucosa^f	32%	51%	48%	20% ^h [9%; 31%]	17% ^h [7%; 28%]
Con fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	30% (N = 138)	48% (N = 134)	39% (N = 139)	17% [4%; 30%]	8% [-4%; 21%]
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	36% (N = 45)	60% (N = 45)	76% (N = 47)	24% [1%; 47%]	41% [19%; 62%]
Curación de la mucosa histológica-endoscópica^g	23%	43%	42%	20% ^h [10%; 31%]	20% ^h [10%; 30%]
Con fracaso a un tratamiento	22% (N = 138)	39% (N = 134)	33% (N = 139)	17% [6%; 28%]	11% [-1%; 23%]

biológico y/o a inhibidores de JAK					
Sin fracaso a un tratamiento biológico y/o a inhibidores de JAK	29% (N = 45)	55% (N = 45)	69% (N = 47)	26% [3%; 49%]	40% [19%; 62%]

⁺ El grupo de solo inducción estaba formado por los pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con el tratamiento de inducción con risankizumab y fueron aleatorizados para recibir placebo en el estudio de mantenimiento (COMMAND).
⁺⁺ Diferencia ajustada para la diferencia global entre tratamientos.
^a Variable primaria.
^b Remisión clínica según el índice de aMS: SFS ≤ 1 , y no mayor que el valor basal, RBS = 0 y ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad.
^c Remisión clínica según el índice de aMS en la semana 52 entre los pacientes que alcanzaron la remisión clínica al final del tratamiento de inducción.
^d Remisión clínica según el índice de aMS en la semana 52 y sin corticoesteroides durante ≥ 90 días.
^e Respuesta clínica según el índice de aMS: una disminución con respecto al valor basal ≥ 2 puntos y $\geq 30\%$, y una disminución en la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1 .
^f ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad.
^g ES ≤ 1 sin evidencia de friabilidad y una puntuación en la escala de Geboes $\leq 3,1$ (lo que indica infiltración de neutrófilos $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas, ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).
^h Estadísticamente significativa por multiplicidad controlada en la comparación entre risankizumab y placebo ($p \leq 0,01$).
ⁱ Valor p nominal $\leq 0,01$ en la comparación entre risankizumab y placebo.
^j Valor p nominal $\leq 0,05$ en la comparación entre risankizumab y placebo.
^k $p = 0,2234$.

Actividad clínica y síntomas de la enfermedad

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo, en comparación con risankizumab intravenoso/placebo, no presentó dolor abdominal (47% frente a 30%, respectivamente, $p < 0,001$) ni urgencia intestinal (54% frente a 31%, respectivamente, $p < 0,00001$) en la semana 52. Una mayor proporción de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo, en comparación con risankizumab intravenoso/placebo, no presentó urgencia intestinal (49% frente a 31%, respectivamente, $p < 0,001$) en la semana 52, y una proporción numéricamente superior de pacientes no presentó dolor abdominal en comparación con risankizumab intravenoso/placebo (38% frente a 30%, respectivamente, $p = 0,0895$) en la semana 52.

Otros síntomas de la CU

La proporción de pacientes que no presentó deposiciones nocturnas fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab intravenoso/placebo en la semana 52 (42% y 43% frente a 30%, $p < 0,01$ y $p < 0,001$, respectivamente).

La proporción de pacientes que no presentó tenesmo fue mayor en los pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab intravenoso/placebo en la semana 52 (37% y 37% frente a 23%, respectivamente, $p < 0,01$).

Hospitalizaciones relacionadas con la CU

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

Evaluación endoscópica e histológica

La remisión endoscópica (normalización del aspecto endoscópico de la mucosa) se definió como ES de 0. En la semana 12 de INSPIRE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab en comparación con placebo alcanzó la remisión endoscópica (11% frente a 3%, respectivamente, $p < 0,00001$). En la semana 52 de COMMAND, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo en comparación con risankizumab intravenoso/placebo alcanzó la remisión endoscópica (23% y 24% frente a 15%, respectivamente, $p < 0,05$).

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

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

Tratamiento de rescate

Durante el estudio COMMAND, los pacientes que perdieron la respuesta al tratamiento con risankizumab subcutáneo recibieron tratamiento de rescate con risankizumab (una única dosis de inducción intravenosa, seguida de 360 mg subcutáneo cada 8 semanas). Entre estos pacientes, en el grupo de tratamiento con risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, el 85% (17/20) y el 74% (26/35) alcanzaron la respuesta clínica en la semana 52, respectivamente. Además, el 24% (6/25) y el 35% (13/37) de los pacientes alcanzaron la remisión clínica según el índice de aMS, y el 38% (10/26) y el 45% (17/38) de los pacientes alcanzaron una mejoría endoscópica en la semana 52 en el grupo de tratamiento de risankizumab 180 mg subcutáneo y risankizumab 360 mg subcutáneo, respectivamente.

Respondedores en la semana 24

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

clínica según el índice de aMS en la semana 52, y el 18% y el 23% alcanzaron la remisión clínica según el índice de aMS en la semana 52, con risankizumab 180 mg y 360 mg por vía subcutánea, respectivamente.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con risankizumab presentaron mejorías clínicamente significativas con respecto al valor basal en el cuestionario IBDQ (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social) en comparación con placebo. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 con risankizumab en comparación con placebo fueron de 42,6 y 24,3, respectivamente. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 fueron de 52,6, 50,3 y 35,0 en los pacientes tratados con risankizumab intravenoso/risankizumab 180 mg subcutáneo, risankizumab intravenoso/risankizumab 360 mg subcutáneo y risankizumab intravenoso/placebo, respectivamente.

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de risankizumab fue similar entre la psoriasis en placas y la artritis psoriásica, y entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Absorción

Risankizumab mostró una farmacocinética lineal con incrementos de la exposición proporcionales a la dosis en intervalos de dosis de 18 a 360 mg y de 0,25 a 1 mg/kg 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 en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de 360 mg por vía subcutánea 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).

En pacientes con colitis ulcerosa tratados con una dosis de inducción de 1 200 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de 180 mg o 360 mg por vía subcutánea 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 350 y 87,7 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 19,6 y 4,64 µg/ml para la dosis de 180 mg por vía subcutánea y de 39,2 y 9,29 µg/ml para la dosis de 360 mg por vía subcutánea, 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_{max} 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, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Interacciones

Se realizaron estudios de interacciones en pacientes con psoriasis en placas, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa 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 o en la colitis ulcerosa.

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. De los 1 512 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a risankizumab, 103 tenían 65 años o más y 8 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, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

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. El peso corporal no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la exposición o la eficacia de risankizumab en la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. 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, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. 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 por vía intravenosa cada 4 semanas y exposiciones 39 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 360 mg por vía subcutánea cada 8 semanas para la enfermedad de Crohn. Para la colitis ulcerosa, las exposiciones fueron 5 veces

la exposición clínica alcanzada durante la inducción a una dosis de 1 200 mg por vía intravenosa cada 4 semanas y 65 o 32 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 180 o 360 mg por vía subcutánea 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 por vía intravenosa cada 4 semanas y 28 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 360 mg por vía subcutánea cada 8 semanas para la enfermedad de Crohn y 3 veces la exposición clínica durante la inducción a una dosis de 1 200 mg por vía intravenosa cada 4 semanas y 45 o 23 veces la exposición clínica alcanzada durante el mantenimiento con 180 o 360 mg por vía subcutánea cada 8 semanas para la colitis ulcerosa), 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

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Skyrizi 360 mg y 180 mg solución inyectable en cartucho

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Solución diluida para perfusión intravenosa

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 20 horas entre 2 °C y 8 °C (protegida de la luz) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (protegida de la luz solar). El tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente comienza una vez que se ha preparado la solución diluida. La perfusión debe completarse en las 8 horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión. Se permite la exposición a la luz interior durante la conservación a temperatura ambiente y la administración.

Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no debe excederse de 20 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Skyrizi 360 mg y 180 mg solución inyectable en cartucho

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

El cartucho se puede conservar fuera de la nevera (a una temperatura máxima de 25 °C) durante un máximo de 24 horas.

Conservar el cartucho o las jeringas precargadas en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

10,0 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto.

Skyrizi se presenta en envases que contienen 1 envase de un vial.

Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho

Solución de 360 mg en un cartucho de un solo uso fabricado con resina de olefina cíclica con septo de caucho de clorobutilo recubierto y pistón de caucho de clorobutilo recubierto 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.

Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho

Solución de 180 mg en un cartucho de un solo uso fabricado con resina de olefina cíclica con septo de caucho de clorobutilo recubierto y pistón de caucho de clorobutilo recubierto 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 180 mg.

Skyrizi 180 mg se presenta en envases que contienen 1 cartucho y 1 inyector corporal.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Las soluciones se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas o cambio de color antes de su administración. La solución debe ser de incolora a ligeramente amarilla y de transparente a ligeramente opalescente. El líquido puede contener partículas diminutas transparentes o blancas. Este medicamento y sus diluciones no se deben utilizar si la solución tiene un color distinto o está turbia, o si contiene partículas extrañas.

Instrucciones de dilución

Este medicamento debe prepararlo un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Se debe diluir antes de su administración.

La solución para perfusión se prepara diluyendo el concentrado en una bolsa de perfusión intravenosa o en un frasco de vidrio que contenga dextrosa al 5% en agua (D5W) o una solución para perfusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) hasta alcanzar una concentración final de aproximadamente 1,2 mg/ml a 6 mg/ml. Consultar la tabla siguiente para las instrucciones de dilución en función de la indicación del paciente.

Indicación	Dosis de inducción intravenosa	Número de viales de 600 mg/ 10 ml	Volumen total de dextrosa al 5% o solución para perfusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) al 0,9%
Enfermedad de Crohn	600 mg	1	100 ml o 250 ml o 500 ml
Colitis ulcerosa	1 200 mg	2	250 ml o 500 ml

Antes de iniciar la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión intravenosa o del frasco de vidrio debe estar a temperatura ambiente.

Perfundir la solución diluida durante un periodo de al menos una hora para la dosis de 600 mg y al menos dos horas para la dosis de 1 200 mg.

La solución en el vial y las diluciones no se deben agitar.

Cada vial 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.

Skyrizi 360 mg y 180 mg solución inyectable en cartucho

Antes de la inyección, se debe sacar la caja de la nevera y dejar que alcance la temperatura ambiente sin exponerla a la luz solar directa, durante 45 a 90 minutos, y sin sacar el cartucho de la caja.

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. No agitar el cartucho.

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

Precauciones generales

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Cada inyector corporal con cartucho y cada jeringa precargada son 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

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

EU/1/19/1361/004

Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho

EU/1/19/1361/005

Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho

EU/1/19/1361/007

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

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2019

Fecha de la última renovación: 05/enero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

12. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE FINANCIACIÓN

Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 10 ml.

C.N. 759470.3; PVL 3.255,00 € / PVL IVA 3.385,20 €.

Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho, 1 cartucho de 2,4 ml y 1 inyector corporal.

C.N. 759471.0; PVL 3.255,00 € / PVL IVA 3.385,20 €.

Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho, 1 cartucho de 1,2 ml y 1 inyector corporal
C.N. 765521.3; PVL 3.255 € / PVL IVA 3.385,20 €.

Los medicamentos Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión y Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho, están financiados por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de pacientes 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 y a un fármaco biológico antiTNFalfa o en casos de contraindicación a estos.

Los medicamentos Skyrizi 600 mg concentrado para solución para perfusión, Skyrizi 360 mg solución inyectable en cartucho y Skyrizi 180 mg solución inyectable en cartucho, están financiados por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional y a un fármaco biológico antiTNFalfa o en casos de contraindicación a estos.

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_P_SKY_600_360_180_03_Mar25

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.

Arteritis de células gigantes

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos.

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.

Arteritis de células gigantes

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día en combinación con una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides. No se debe utilizar upadacitinib en monoterapia para el tratamiento de recaídas agudas (ver sección 4.4).

Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la arteritis de células gigantes, se puede continuar con upadacitinib 15 mg una vez al día en monoterapia tras la suspensión de los corticoesteroides. Un tratamiento de más de 52 semanas se debe orientar conforme a la actividad de la enfermedad, el criterio del médico y la elección del paciente.

Dermatitis atópica

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.
- En adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que pesen al menos 30 kg, se recomienda una dosis de 15 mg. Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de 15 mg una vez al día, se puede incrementar a 30 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).

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 un periodo de 8 semanas más (ver sección 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

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
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 (ver sección 4.4).

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 secciones 4.4 y 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 secciones 4.4 y 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^a

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

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 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.

El uso de RINVOQ en la población pediátrica para la indicación de arteritis de células gigantes no es apropiado.

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 actuales 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 (ver sección 4.8) y celulitis. 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 (ver sección 4.3).

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).

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 actuales 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 (CPNM)

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 actuales 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 (ver sección 4.8).

Las transaminasas hepáticas se deben 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. Los pacientes con signos y síntomas de TEV deben ser examinados inmediatamente y se debe

suspender 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, se debe interrumpir la administración de upadacitinib e iniciar 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 tratamiento para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos en caso de que se produzca hipoglucemia.

Restos del medicamento en heces

Se han notificado casos de aparición de restos del medicamento en las heces o en el producto de desecho del estoma en pacientes en tratamiento con upadacitinib. La mayoría de los casos se describieron en trastornos gastrointestinales anatómicos (p. ej., ileostomía, colostomía, resección intestinal) o funcionales, con tiempos de tránsito gastrointestinal más cortos. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario si observan repetidamente residuos de medicamento. Se debe seguir clínicamente a los pacientes y se debe considerar un tratamiento alternativo si la respuesta terapéutica es inadecuada.

Arteritis de células gigantes

Upadacitinib en monoterapia no se debe usar para el tratamiento de recaídas agudas dado que no se ha establecido la eficacia en este entorno. Los corticoesteroides se deben administrar de acuerdo con el criterio médico y las guías de práctica clínica.

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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar 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 y la experiencia poscomercialización. 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

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

Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK en sangre Aumento de la ALT ^b Aumento de la AST ^b Aumento de peso ^g	
^a Presentadas de forma agregada. ^b En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes. ^c En los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente. ^d En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente. ^e Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica y angioedema. ^f La mayoría de los acontecimientos se notifican como carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de la piel. ^g En la enfermedad de Crohn, el acné fue frecuente, y la urticaria y el aumento de peso fueron poco frecuentes. ^h La neumonía fue frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en las demás indicaciones. ⁱ La frecuencia está basada en los ensayos clínicos de enfermedad de Crohn ^j La cefalea fue muy frecuente en el ensayo de arteritis de células gigantes. ^k La frecuencia está basada en el ensayo de arteritis de células gigantes.			

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) ≥ 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. De los 22 casos de elevación de las transaminasas hepáticas, la mayoría de los casos 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 ≥ 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 1×10^9 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.

Arteritis de células gigantes

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con arteritis de células gigantes tratados con upadacitinib 15 mg fue generalmente consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib.

Infecciones graves

En el ensayo clínico controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 5,7 % y del 10,7 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg fue de 2,9 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis)

En el ensayo clínico controlado con placebo, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis y el herpes zóster) durante 52 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,9 % y del 0,9 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis y el herpes zóster) correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg fue de 0,6 acontecimientos por 100 pacientes-año.

En el ensayo clínico controlado con placebo, la frecuencia de herpes zóster durante 52 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 5,3 % y del 2,7 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg fue de 4,1 acontecimientos por 100 pacientes-año.

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 ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y la neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ 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. En la semana 52, el aumento medio del colesterol LDL con respecto al valor basal fue de 0,41 mmol/l para upadacitinib 15 mg y de 0,56 mmol/l para upadacitinib 30 mg.

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 40,4% y 44,2%, respectivamente, en comparación con el 38,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 64,5 y 77,8 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 3,6% y 3,2%, 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 3,0 y 4,6 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 0,8%, 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 0,3 y 0,6 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 4,8% y 5,6%, 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 4,5 y 7,2 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente tratado con placebo (1,5 por 100 pacientes-año) y en ningún paciente tratado con upadacitinib 15 mg o 30 mg. En el estudio de extensión a largo plazo, 1 paciente tratado con upadacitinib 15 mg (0,1 por 100 pacientes-año) y 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg (<0,1 por 100 pacientes-año) notificaron estos acontecimientos.

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%, 1,2% 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 $\text{RAL} < 0,5 \times 10^9$ 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 (≥ 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 de 65 años de edad y mayores con dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, 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 (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Un total de 541 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos globales de fase 3 (n=343) y los subestudios complementarios en adolescentes (n=198), de los cuales 264 fueron expuestos a la dosis de 15 mg y 265 a la dosis de 30 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg y 30 mg en adolescentes fue similar al de adultos.. Con una exposición prolongada, se notificó la reacción adversa de papiloma cutáneo en el 3,4% y el 6,8% de los pacientes adolescentes con dermatitis atópica en los grupos de 15 mg y 30 mg de upadacitinib, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

En 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, inhibidores asociados a la Janus quinasa (JAK), código ATC: L04AF03

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- γ) 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- γ) 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 ≥ 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 ≥ 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

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
SELECT-EARLY	Sin tratamiento previo con MTX ^a (947)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapia	- Variable primaria: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 24 - Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) - ACR50 - Progresión radiográfica (mTSS) - Función física (HAQ-DI) - SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX ^b (648)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapia	- Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 14 - Remisión clínica (DAS28-PCR) - ACR20 - Función física (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Rigidez matutina
SELECT-NEXT	RI-FAMEc ^c (661)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - Placebo FAMEc de base	- Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 - Remisión clínica (DAS28-PCR) - ACR20 - Función física (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Baja actividad de la enfermedad (CDAI) - Rigidez matutina - FACIT-F
SELECT-COMPARE	RI-MTX ^d (1.629)	- Upadacitinib 15 mg - Placebo - Adalimumab 40 mg MTX de base	- Variable primaria: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 12 - Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) - ACR20 - Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en comparación con adalimumab - Progresión radiográfica (mTSS) - Función física (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Baja actividad de la enfermedad (CDAI)

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
			• Rigidez matutina • FACIT-F
SELECT-BEYOND	RI- FAMEb ^e (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo FAMEc de base	• Variable primaria: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 • ACR20 • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS

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

^a Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX ni habían recibido más de 3 dosis de MTX semanales.

^b Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX.

^c 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.

^d 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.

^e 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 m g	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-PCR < 2,6 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	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											
^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND											
^b SELECT-MONOTHERAPY											

^c SELECT-EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^f p en comparaciones múltiples $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^g p nominal $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^h p nominal $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con adalimumab
ⁱ p nominal $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con adalimumab
^j p nominal $\leq 0,05$ upadacitinib en comparación con adalimumab
^k p nominal $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^l p nominal $\leq 0,05$ 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 ≤ 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 ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Índice de Sharp total modificado, cambio medio con respecto al inicio					
Semana 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Semana 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Proporción de pacientes sin progresión radiológica^d					
Semana 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Semana 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abreviaturas: ADA = adalimumab; RI = paciente con respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a Todos los datos sobre el placebo en la semana 48 se extrajeron mediante extrapolación lineal.					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Sin progresión definida como cambio en la mTSS ≤ 0					
^e p nominal $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX					
^f p en comparaciones múltiples $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX					
^g 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^{a,b}

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 ^c / 14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Semana 24 ^e / 26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-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

^a Los datos que se muestran son medias.

^b Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y otras actividades.

^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX

^h p nominal $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX

ⁱ 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 (≤ 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	
Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % de pacientes (IC del 95%)					
Semana 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
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)
ACR50, % de pacientes (IC del 95%)					
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)
ACR70, % de pacientes (IC del 95%)					
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)
MDA, % de pacientes (IC del 95%)					
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) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Semana 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Resolución de la entesitis (LEI = 0), % de pacientes (IC del 95%)^a					
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) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Semana 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Resolución de la dactilitis (LDI = 0), % de pacientes (IC del 95%)^b					
Semana 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
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)
PASI75, % de pacientes (IC del 95%)^c					
Semana 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
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)
PASI90, % de pacientes (IC del 95%)^c					
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)
Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MDA = actividad mínima de la enfermedad; PASI75 (o 90) = mejoría $\geq 75\%$ (o $\geq 90\%$) en el Índice de gravedad y área de la psoriasis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.					

Estudio	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico	SELECT-PsA 2 RI-FAMEb
^a 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) ^b 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) ^c 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) ^d Variable primaria ^e p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo ^f 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
Puntuación total de Sharp modificada, cambio medio con respecto al inicio (CI del 95%)			
Semana 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
Semana 56 ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^b, % (IC del 95%)			
Semana 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Semana 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Todos los datos de placebo en la semana 56 se extrajeron mediante extrapolación lineal.			
^b Sin progresión radiográfica definida como cambio en la mTSS $\leq 0,5$			
^c 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) ≥ 4 y la evaluación del paciente en la puntuación total del dolor lumbar ≥ 4 según una Escala de Valoración Numérica (NRS) de 0 – 10 en las visitas de Selección y de Inicio. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de 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. De los pacientes aleatorizados inicialmente a upadacitinib, el 75% (117/156) continuó el tratamiento durante 2 años en el estudio SELECT-AXIS 2 (EspAax-nr).

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
ASAS40, % de pacientes (IC del 95%)^a		
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) ^b	
Semana 52	42,7 (34,9, 50,4)	62,8 (55,2, 70,4) ^d
ASAS20, % de pacientes (IC del 95%)^a		
Semana 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) ^b
Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) ^c
BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)		
Semana 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) ^b
Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) ^c
Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
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		
^a Una respuesta de ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de ≥ 1 (≥ 2) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor lumbar total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad para ASAS20 o empeoramiento de > 0 unidades para ASAS40).		
^b multiplicidad controlada $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo		
^c multiplicidad controlada $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo		
^d $p \leq 0,001$ nominal para comparaciones de upadacitinib vs placebo, de acuerdo con la secuencia de pruebas controlada por multiplicidad predefinida. 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.		

La eficacia se mantuvo durante 2 años, según las variables presentadas en la Tabla 10.

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 de salud ASAS-HI y el índice de calidad de vida ASQoL, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14.

Las mejorías en el BASFI, el dolor lumbar total y nocturno, el índice de calidad de vida ASQoL y el índice de salud ASAS-HI se mantuvieron durante 2 años.

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. La mejoría de la inflamación evaluada mediante RM se mantuvo durante 2 años.

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) ≥ 4 y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor lumbar ≥ 4 . Ambos estudios incluyeron una extensión a largo plazo de hasta 2 años.

SELECT-AXIS 1 fue un ensayo clínico controlado con placebo de 14 semanas de duración realizado en 187 pacientes con espondilitis anquilosante con una respuesta inadecuada a al menos dos AINEs, intolerancia o contraindicación para AINEs y sin exposición previa a FAMEs biológicos. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de espondilitis anquilosante durante una media de 14,4 años y aproximadamente el 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.

De los pacientes aleatorizados inicialmente a upadacitinib, el 72% (67/93) en SELECT-AXIS 1 y el 77% (163/211) en SELECT-AXIS 2 (EA) continuaron el tratamiento durante 2 años.

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	
Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % de pacientes (IC del 95%) ^{a,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) ^c		26,4 (17,9, 34,9) ^c	
ASAS20, % de pacientes (IC del 95%) ^a				
Semana 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^e	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) ^c
Remisión parcial ASAS, % de pacientes 95%)				
Semana 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^c	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) ^c
BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)				
Semana 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) ^c
Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)				
Semana 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, - 1,28) ^c	-0,49 (-0,62, - 0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) ^c
Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)				
Semana 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) ^c
Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)				
Semana 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^f	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) ^c
Mejoría principal ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)				
Semana 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) ^e

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

^b variable primaria

^c multiplicidad controlada p ≤ 0,001 upadacitinib vs placebo

^d multiplicidad controlada p ≤ 0,01 upadacitinib vs placebo

^e comparación no controlada por multiplicidad

^f 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 ambos estudios, 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. Las mejorías en el dolor lumbar total y el dolor lumbar nocturno se mantuvieron durante 2 años.

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-HI y el índice de calidad de vida ASQoL, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14. Las mejorías en el índice de calidad de vida ASQoL y el índice de salud ASAS-HI se mantuvieron durante 2 años.

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. La mejoría de la entesitis se mantuvo durante 2 años.

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. La mejoría del BASMI se mantuvo durante 2 años.

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. La mejoría en la inflamación según evaluación por RM se mantuvo durante 2 años.

Arteritis de células gigantes

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día se evaluaron en SELECT-GCA, un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes de 50 años de edad o más con arteritis de células gigantes de nueva aparición o recidivante. SELECT-GCA fue un estudio de 52 semanas en el que se aleatorizaron 428 pacientes en una relación de 2:1:1 para recibir upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg o placebo una vez al día. Todos los pacientes recibieron terapia

de base con corticoesteroides (prednisona o prednisolona). Los grupos tratados con upadacitinib siguieron una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides previamente especificada con el objetivo de lograr 0 mg en 26 semanas; el grupo tratado con placebo siguió una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides previamente especificada con el objetivo de alcanzar 0 mg en 52 semanas. La variable primaria era la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión sostenida en la semana 52 definida por la ausencia de signos y síntomas de arteritis de células gigantes desde la semana 12 hasta la semana 52 y adherencia a la pauta de reducción gradual de los corticoesteroides definida por el protocolo. Los pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento de estudio (upadacitinib o placebo) o a los que les faltó una evaluación, fueron clasificados como no respondedores. El estudio incluyó una extensión de 52 semanas para una duración total del estudio de hasta 2 años.

Respuesta clínica

Upadacitinib 15 mg y una reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 26 semanas mostraron superioridad al lograr remisión sostenida sin corticoesteroides en la semana 52 en comparación con placebo y una reducción gradual de los corticoesteroides de 52 semanas (Tabla 12). Los resultados de cada componente de remisión sostenida y remisión completa sostenida en la semana 52 fueron consistentes con los de las variables combinadas. En cuanto a la remisión sostenida en la semana 52 (la variable primaria), un porcentaje similar de pacientes de cada grupo se clasificó como no respondedores debido a la interrupción prematura del tratamiento del estudio (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) o debido a la falta de evaluación (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (sexo, edad, raza, uso previo de inhibidor de la interleuquina-6, arteritis de células gigantes de nueva aparición o recidivante, dosis inicial de corticoesteroides y arteritis de células gigantes con o sin polimialgia reumática) fueron consistentes con los resultados de la población total del estudio.

Una proporción de pacientes significativamente menor tratados con upadacitinib 15 mg y una reducción gradual de los corticoesteroides de 26 semanas experimentaron al menos un brote de arteritis de células gigantes en comparación con los tratados con placebo y una reducción gradual de los corticoesteroides de 52 semanas hasta la semana 52. Además, el riesgo de brote en el grupo de upadacitinib fue significativamente inferior en comparación con el grupo de placebo según la medición por tiempo transcurrido hasta el primer brote hasta la semana 52 (Tabla 12).

Tabla 12 Respuesta clínica en SELECT-GCA

Grupo de tratamiento	PBO + reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 52 semanas N = 112	UPA 15 mg + reducción gradual de los corticoesteroides de 26 semanas N = 209	Diferencia entre tratamientos (IC 95 %)
Remisión sostenida en la Semana 52 ^a	29,0 %	46,4 %	17,1 % ^e (6,3, 27,8)
Remisión completa sostenida en la Semana 52 ^b	16,1 %	37,1 %	20,7 % ^f (11,3, 30,2)
Remisión completa en la Semana 52 ^c	19,6 %	50,2 %	30,3 % ^f (20,4, 40,2)
Remisión completa en la Semana 24 ^c	36,1 %	57,2 %	20,8 % ^f (9,7, 31,9)
Tiempo transcurrido hasta el primer brote de ACG hasta la Semana 52 ^d			0,57 ^{e,g} (0,399, 0,826)
Pacientes con uno o más brotes de ACG hasta la Semana 52 ^d	55,6 %	34,3 %	0,47 ^{e,h} (0,29, 0,74)

Abreviaturas: VSG = velocidad de sedimentación globular; ACG = arteritis de células gigantes; PCR-as = proteína C reactiva de alta sensibilidad; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a La remisión sostenida se define como haber logrado la ausencia de signos y síntomas de ACG desde la Semana 12 hasta la Semana 52 y adherencia a la pauta de reducción gradual de los corticoesteroides definida por el protocolo

^b La remisión completa sostenida se define como haber logrado la ausencia de signos y síntomas de ACG desde la Semana 12 hasta la Semana 52, normalización de la VSG ($a \leq 30$ mm/h; si $VSG > 30$ mm/h y la elevación no se atribuye a ACG, todavía se puede cumplir este criterio) desde la Semana 12 hasta la Semana 52, normalización de la PCR-as a < 1 mg/dl sin elevación a ≥ 1 mg/dl (en 2 visitas consecutivas) desde la Semana 12 hasta la Semana 52 y adherencia a la pauta de reducción gradual de los corticoesteroides definida por el protocolo

^c La remisión completa se define como haber logrado la ausencia de signos y síntomas de ACG, normalización de la VSG ($a \leq 30$ mm/h; si $VSG > 30$ mm/h y la elevación no se atribuye a ACG, todavía se puede cumplir este criterio), normalización a PCR-as a < 1 mg/dl y adherencia a la pauta de reducción gradual de los corticoesteroides definida por el protocolo

^d Un brote de ACG se define como un acontecimiento que representa la recurrencia de signos o síntomas de ACG o una medición de la VSG > 30 mm/h (que se atribuye a ACG) y para lo cual, es necesario aumentar la dosis de corticoesteroides y solo se tiene en cuenta si se cumplen los 3 criterios a continuación: ausencia de recurrencia de signos y síntomas de ACG, normalización de la VSG y sin aumento de la dosis de corticoesteroides. Se considera que los sujetos que no tienen una evaluación que cumpla con los 3 criterios presentan un brote de ACG al inicio. El tiempo transcurrido hasta el primer brote de ACG se calcula desde el momento en el que se cumplen los

tres criterios anteriores. Los sujetos que cumplen los 3 criterios anteriores pero nunca experimentan un brote de ACG se censuran en la última evaluación

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Cociente de riesgo

^h Cociente de probabilidades

Dosis de corticoesteroides acumulada

De los pacientes que completaron las 52 semanas de seguimiento, la exposición de corticoesteroides acumulada en la semana 52 fue significativamente inferior en pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y una reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 26 semanas en comparación con placebo y una reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 52 semanas (mediana 1615 mg frente a 2882 mg, respectivamente). La comparación de la dosis de corticoesteroides acumulada entre el grupo de upadacitinib y el grupo de placebo se ve afectada por las distintas duraciones para la reducción gradual de la dosis de esteroides en el grupo de upadacitinib y en el grupo de placebo.

Resultados relacionados con la salud

La fatiga se evaluó mediante la puntuación FACIT-Fatiga. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y una reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 26 semanas experimentaron una mejoría significativamente mayor con respecto al valor basal en comparación con placebo y una reducción gradual de los corticoesteroides a lo largo de 52 semanas en la puntuación FACIT-Fatiga en la semana 52 (4,0; IC 95 %: 1,33; 6,76).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36. Los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg y una reducción gradual de los corticoesteroides de 26 semanas experimentaron una mayor mejoría significativa con respecto al inicio en comparación con placebo y una reducción gradual de los corticoesteroides de 52 semanas en la puntuación del resumen del componente físico de SF-36 en la semana 52 (3,75; IC 95 %: 1,39; 6,11).

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 2 782 pacientes (a partir de 12 años de edad). Se evaluó upadacitinib en 542 pacientes adolescentes (344 en el análisis preliminar) y 2 240 adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave no controlada adecuadamente con medicación tópica. Al inicio del estudio, los pacientes tenían que presentar: una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador 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 ≥ 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 ≥ 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 corticoesteroides 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 ≥ 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 13).

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 13 Resultados de eficacia de upadacitinib

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grupo de tratamiento	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
Variables en la semana 16, % de respondedores (IC del 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (variable co-primaria)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (variable co-primaria)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
NRS del prurito ^c (mejoría de ≥ 4 puntos)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Variables de inicio temprano, % de respondedores (IC del 95%)									
EASI 75 ^a (Semana 2)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)

NRS del prurito (mejoría de ≥ 4 puntos en la semana 1) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (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.

^a Basado en el número de sujetos aleatorizados.

^b 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.

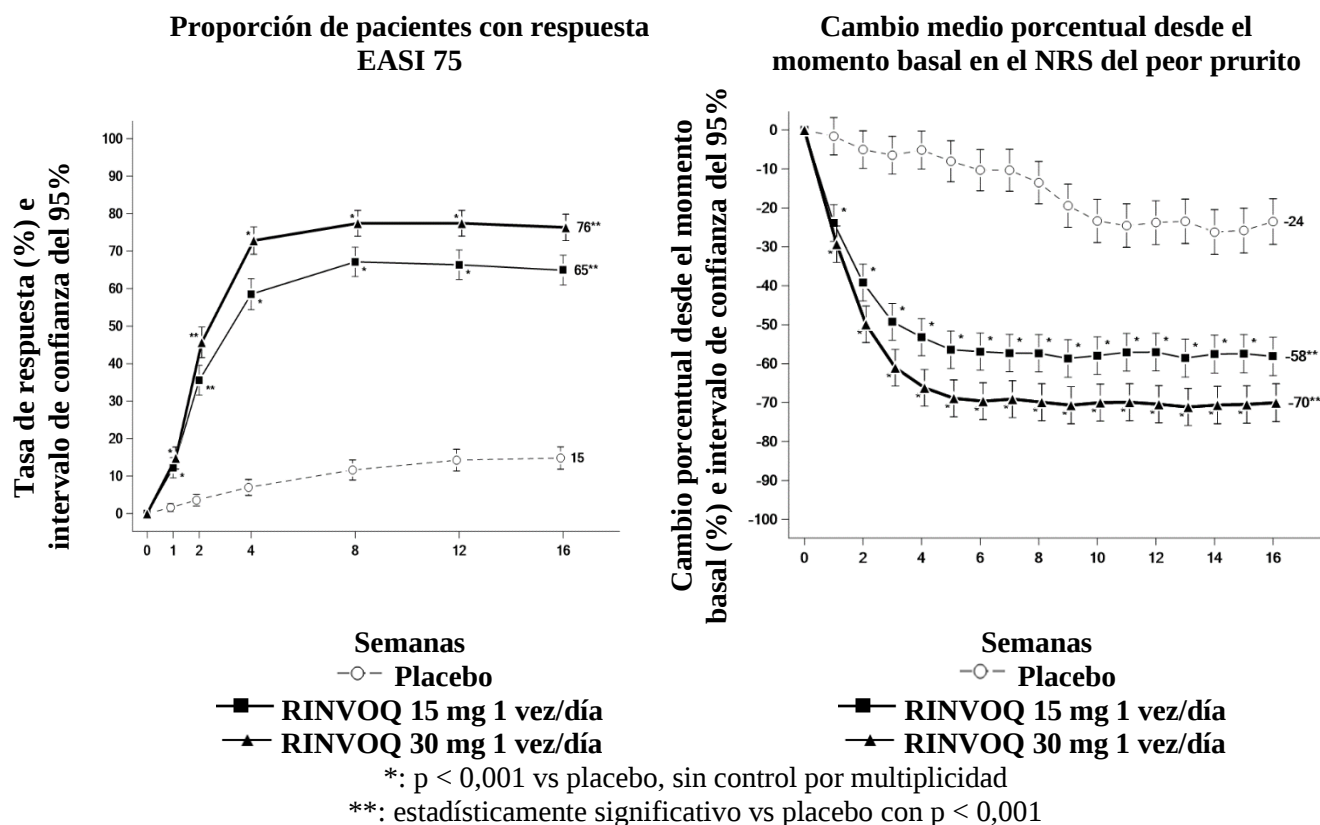
^c Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación basal NRS del prurito ≥ 4).

^d Estadísticamente significativo vs placebo con $p < 0,001$.

^e $p < 0,001$ vs placebo, sin control por multiplicidad.

^f 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



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.

Tabla 14 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
% de respondedores (IC del 95%)						
ADerm-SS Dolor cutáneo (mejoría de ≥ 4 puntos) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS Sueño (mejoría de ≥ 12 puntos) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
Ansiedad en escala HADS < 8 y depresión en escala HADS $< 8^d$	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (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. ^a Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación en la evaluación $>$ DMCI en el momento basal). ^b ADerm-IS Sueño evalúa la dificultad para dormir, el impacto en el sueño y el despertar nocturno debido a la DA. ^c Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con DLQI > 1 en el momento basal). ^d Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con ansiedad en escala HADS ≥ 8 o depresión en escala HADS ≥ 8 en el momento basal). ^e 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). Además, la seguridad y la eficacia de upadacitinib se evaluaron en un estudio de extensión a largo plazo, UC-4 (U-ACTIVATE).

La actividad de la enfermedad se basó en la puntuación de Mayo adaptado (sistema de puntuación de Mayo excluyendo la Evaluación global del médico ([aMS, por sus siglas en inglés]), con un rango de 0 a 9 y tiene tres subpuntuaciones, cada una con puntuaciones de 0 (normal) a 3 (más grave): subpuntuación de frecuencia de deposición (SFS), subpuntuación de sangrado rectal (RBS) y una subpuntuación endoscópica (ES) evaluada de forma centralizada.

Estudios de inducción (UC-1 y UC-2)

En UC-1 y UC-2, se aleatorizó a 988 pacientes (473 y 515 pacientes, respectivamente) a upadacitinib 45 mg una vez al día o placebo durante 8 semanas con una tasa de distribución del tratamiento de 2:1 y se incluyeron en el análisis de eficacia. Todos los pacientes reclutados presentaban colitis ulcerosa activa de moderada a grave definida como una aMS de 5 a 9, con una ES de 2 o 3 y habían fallado a un tratamiento previo incluyendo respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un tratamiento previo, biológico y/o convencional. Se observó fracaso a al menos 1 tratamiento biológico previo (fracaso a biológico previo) en el 52% (246/473) y el 51% (262/515) de los pacientes, respectivamente. Se observó fracaso a tratamiento convencional previo pero no a biológicos (sin fracaso a biológico previo) en el 48% (227/473) y el 49% (253/515) de los pacientes, respectivamente.

En el momento basal, en UC-1 y UC-2, el 39% y 37% de los pacientes estaban tratados con corticosteroides, el 1,1% y 0,6% con metotrexato y el 68% y 69% con aminosalicilatos. El tratamiento concomitante con tiopurina no se permitió durante los estudios. La actividad de la enfermedad del paciente fue moderada (aMS ≥ 5 , ≤ 7) en el 61% y 60% de los pacientes, y grave (aMS > 7) en el 39% y 40% de los pacientes.

La variable primaria fue la remisión clínica según aMS en la semana 8. La Tabla 15 muestra las variables primarias y secundarias principales incluyendo respuesta clínica, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

Tabla 15 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%)
Remisión clínica^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Fracaso a biológico previo ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Sin fracaso a biológico previo ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Respuesta clínica^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 ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Sin fracaso a biológico previo ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Curación mucosa^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Fracaso a biológico previo ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Sin fracaso a biológico previo ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%

Curación mucosa histológica-endoscópica^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Fracaso a biológico previo ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Sin fracaso a biológico previo ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Curación mucosa profunda^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Fracaso a biológico previo ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Sin fracaso a biológico previo ⁺	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.

⁺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%).

^a Según aMS: SFS ≤ 1 y no superior que en el momento basal, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad.

^b 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.

^c ES ≤ 1 sin friabilidad.

^d 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).

^e 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 16 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 16 Proporción de pacientes que cumplen con las variables de eficacia primaria y secundarias principales en la semana 52 del estudio de mantenimiento UC-3

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

⁺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%).

^aSegún aMS: SFS ≤ 1 y no superior que en el momento basal, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad.

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

^c Remisión clínica según aMS en la semana 52 y sin corticoesteroides durante ≥ 90 días justo antes de la semana 52 en los pacientes que lograron la remisión clínica al finalizar el tratamiento de inducción.

^d $ES \leq 1$ sin friabilidad.

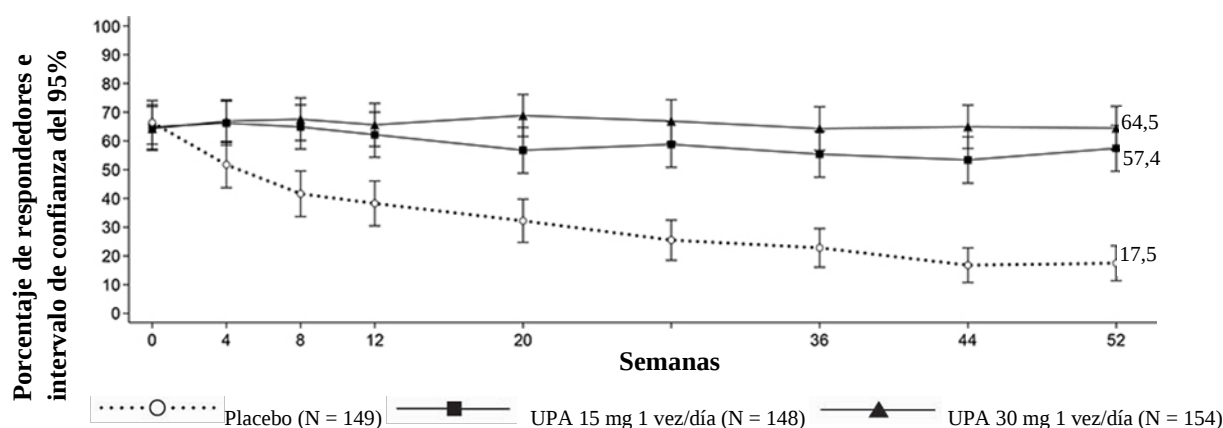
^e $ES \leq 1$ sin friabilidad y puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (que indica infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f $ES = 0$, 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.

Estudio de extensión a largo plazo (UC-4)

Los pacientes de UC-3 que alcanzaron remisión clínica según aMS al cabo de 1 año, fueron elegibles para continuar con la misma dosis en el estudio de extensión (UC-4). Al inicio de UC-4, había 96 y 146 pacientes en remisión clínica y 49 y 82 pacientes en remisión endoscópica en tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente. Esta población se superpone en parte, pero no totalmente, con la población presentada en la tabla anterior que representa la proporción de pacientes que alcanzaron las variables principales en la semana 52 del estudio de mantenimiento UC-3. Entre los pacientes que lograron la remisión según aMS al año en UC-3 y tenían datos disponibles de 96 semanas, 55/70 (78,6 %) y 75/89 (84,3 %) mantuvieron la remisión clínica y 22/34 (64,7 %) y 40/54 (74,1 %) mantuvieron la remisión endoscópica después de 96 semanas de tratamiento adicional con upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente.

En los pacientes que entraron en el estudio de extensión al finalizar UC-3 (1 año) y tenían datos disponibles de 96 semanas, las mejoras en las puntuaciones totales del IBDQ y en las puntuaciones del dominio del IBDQ se mantuvieron hasta la semana 96 de UC-4.

El perfil de seguridad de upadacitinib durante el tratamiento a largo plazo fue consistente con el del período controlado con placebo.

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 ≥ 4 y/o una puntuación de dolor abdominal (APS) media diaria ≥ 2 , y una puntuación revisada de forma centralizada del índice endoscópico simple para la enfermedad de Crohn (*Simple endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 , o ≥ 4 en el caso de enfermedad ileal aislada, excluido el componente de estrechamiento. Los pacientes con estenosis intestinal sintomática fueron excluidos de los estudios de EC.

Estudios de inducción (CD-1 y CD-2)

En CD-1 y CD-2, se aleatorizó a 1 021 pacientes (495 y 526 pacientes, respectivamente) a upadacitinib 45 mg una vez al día o placebo durante 12 semanas con una tasa de distribución del tratamiento de 2:1.

En CD-1, todos los pacientes habían presentado una respuesta inadecuada o no habían tolerado el tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso a biológico previo). De estos pacientes, el 61% (301/495) había presentado una respuesta inadecuada o no había tolerado dos o más tratamientos biológicos.

En CD-2, el 45% (239/526) de los pacientes había presentado una respuesta inadecuada o no habían tolerado el tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso a biológico previo) y el 55%

(287/526) había presentado una respuesta inadecuada o no había tolerado los tratamientos convencionales, pero no el tratamiento biológico (sin fracaso a biológico previo).

Al inicio de los estudios CD-1 y CD-2, el 34% y el 36% de los pacientes recibían 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 17). El inicio de la eficacia fue rápido y se alcanzó tan pronto como en la semana 2 (Tabla 17).

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 17). 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 17 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%)
Variables coprimarias en la semana 12						
Remisión clínica^a	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)

Respuesta endoscópica^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)
Variables adicionales en la semana 12						
Remisión clínica según CDAI^c	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Respuesta clínica (CR-100)^d	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
Remisión clínica sin corticoesteroides^{a,e}	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19; 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22; 44)*
Remisión endoscópica^f	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Curación mucosa^g	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13; 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14; 25)***
Variables de inicio temprano						
Remisión clínica en la semana 4^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 en la semana 2^d	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
Abreviaturas: PBO = placebo; tto. = tratamientos; UPA = upadacitinib. * 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%). ^a SF media diaria ≤ 2,8 y APS media diaria ≤ 1,0 y ninguna de ellas superior al valor basal. ^b Disminución del índice SES-CD > 50% con respecto al valor basal del estudio de inducción (o para pacientes con un índice SES-CD de 4 al inicio del estudio de inducción, una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal del estudio de inducción). ^c CDAI < 150. ^d Reducción del índice CDAI de al menos 100 puntos con respecto al valor basal. ^e Interrupción de los corticoesteroides y consecución de la remisión clínica en los pacientes que recibían corticoesteroides al inicio del estudio. ^f Puntuación del índice SES-CD ≤ 4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual. ^g 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.						

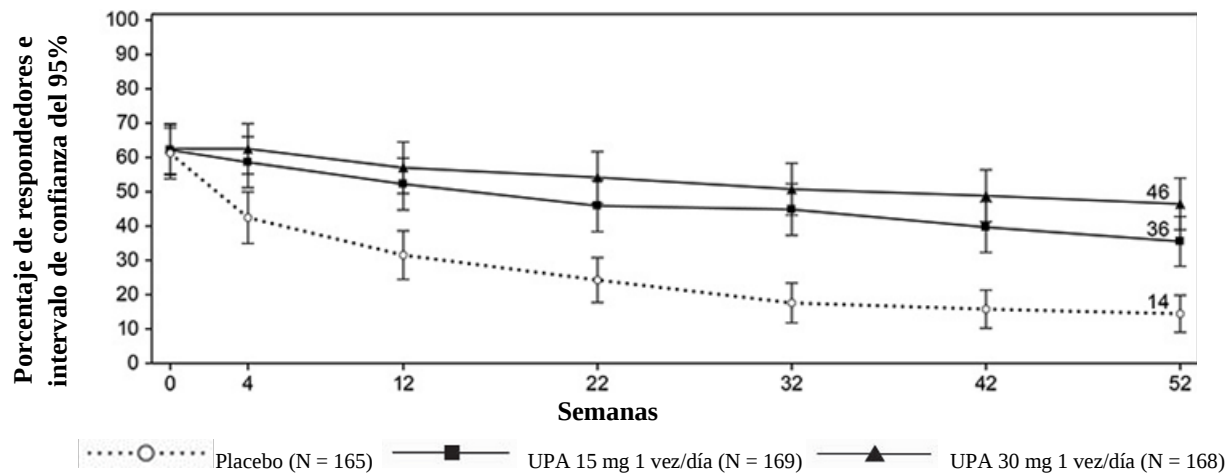
Estudio de mantenimiento (CD-3)

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 18).

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 18 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 ⁺ 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%)
Variables coprimarias					
Remisión clínica^a	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)
Respuesta endoscópica^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)
Variables adicionales					
Remisión clínica según CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Respuesta clínica (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Remisión clínica sin corticoesteroides^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*

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

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib.

⁺ 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%).

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

^b 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).

^c CDAI <150.

^d Reducción del índice CDAI ≥ 100 puntos con respecto al valor basal.

^e 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.

^f 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.

^g Índice SES-CD ≤ 4 y una reducción de al menos 2 puntos con respecto al valor basal y ninguna subpuntuación > 1 en ninguna variable individual.

^h Subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD de 0 en entre los pacientes con una subpuntuación de superficie ulcerada de SES-CD ≥ 1 al inicio del estudio.

ⁱ 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 18). Además de las variables endoscópicas descritas en la Tabla 18, 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 globales de fase 3 se aleatorizó a un total de 542 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, de los cuales 344 se evaluaron en el análisis preliminar. Los adolescentes incluidos en el análisis preliminar fueron aleatorizados 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. En ambas dosis, la frecuencia de herpes zóster fue superior en adultos en comparación con los adolescentes.

Tabla 19 Resultados de eficacia de upadacitinib en adolescentes en la semana 16

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Número de pacientes adolescentes aleatorizados	40	42	42	36	33	35	40	39	37
	% respondedores (IC del 95%)								
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	69 (55,83)	3 (0,8)	42 (26,59)	62 (46,79)	8 (0,16)	31 (16,45)	65 (50,80)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	83 (72,95)	14 (3,25)	67 (51,83)	74 (59,90)	30 (16,44)	56 (41,72)	76 (62,90)
Peor prurito NRS ^c (mejoría de ≥ 4 puntos)	15 (4,27)	45 (30,60)	55 (40,70)	3 (0,8)	33 (16,50)	50 (33,67)	13 (2,24)	42 (26,58)	55 (38,72)
Abreviaturas: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores. ^a Basado en el número de pacientes aleatorizados. ^b Respondedor se definió como un paciente con vIGA-AD 0 o 1 (“aclaramiento total” o “aclaramiento casi total”) con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0-4. ^c Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con NRS del peor prurito ≥ 4 en el momento basal).									

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos relacionados con 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- ^{14}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 m²), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. La $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 hay datos disponibles de exposición clínica en adolescentes < 40 kg (ver sección 5.2).

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, arteritis de células gigantes, 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 embrionario fetal 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).

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada.

Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada.

Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

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

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 28 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

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

Fecha de la primera autorización: 16/diciembre/2019

Fecha de la última renovación: 19/septiembre/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

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

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 2.882,40 € / PVL-IVA 2.997,70 €.

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 nueva indicación de arteritis de células gigantes se encuentra pendiente de la Decisión de su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.*

FT_P_RNQ_24_Abr25