

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

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

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

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

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 45 mg de upadacitinib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color morado, grabados con “a15” en una cara.

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color rojo, grabados con “a30” en una cara.

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

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

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que son candidatos a tratamiento sistémico.

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

Enfermedad de Crohn

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con upadacitinib debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado upadacitinib.

Posología

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente.

- Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasia maligna (ver sección 4.4).
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 30 kg es de 15 mg una vez al día.

Tratamientos tópicos concomitantes

Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más (ver secciones 4.8 y 5.1). Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4).
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver

sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.

- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4).

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Enfermedad de Crohn

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4).
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección 4.4) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.4).

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Interacciones

Para los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 4.5).

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $< 0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $< 1 \times 10^9$ células/l o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dl (ver secciones 4.4 y 4.8).

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1 Pruebas analíticas y guía de seguimiento

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.

Dermatitis atópica

Para el tratamiento de la dermatitis atópica, no se recomiendan dosis superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 4.8).

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 4.8). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (ver sección 5.2).

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2. No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Tabla 2 Dosis recomendada en insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^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 hay datos disponibles de exposición clínica en adolescentes < 40 kg (ver sección 5.2).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.8).

Medicamentos inmunosupresores

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis (ver sección 4.8). Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas.

Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con

upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver sección 4.2).

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis.

Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto.

Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej. herpes zóster) (ver sección 4.8). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes (ver sección 5.1 para los datos sobre la vacuna frente al herpes zóster con glicoproteína E recombinante adyuvada y la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada inactivada (13-valente, adsorbida) y el uso concomitante con upadacitinib).

Neoplasias malignas

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib (ver sección 4.8). Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y una hemoglobina < 8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente (ver sección 4.2).

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras fuentes poscomercialización (ver sección 4.8).

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej. pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], corticoesteroides u opioides). Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores

Se observaron MACE en los ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros

factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad (ver guía de seguimiento en la sección 4.2).

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Tromboembolismo venoso

Se observaron acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV, dependiente de la dosis, incluyendo TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores” y “Neoplasias malignas”) upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado (ver secciones 4.3 y 4.8).

Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la $C_{\text{máx}}$ 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

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib. Se debe informar a las pacientes pediátricas y/o a sus padres/cuidadores sobre la necesidad de contactar con el médico responsable cuando la paciente tenga la primera menstruación mientras está en tratamiento con upadacitinib.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos con efectos en los huesos de los fetos de rata y en el corazón de los fetos de conejo en caso de exposición *in utero*.

Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con upadacitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si upadacitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de upadacitinib en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Upadacitinib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con upadacitinib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$ de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,5 %), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (2,8 %), tos (2,2 %), aumento de la aspartato transaminasa (2,2 %) e hipercolesterolemia (2,2 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$ de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4 %), acné (15,1 %), herpes simple (8,4 %), cefalea (6,3 %), CPK en sangre elevada (5,5 %), tos (3,2%), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,3 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 3\%$ de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9%), pirexia (8,7 %), aumento de la CPK en sangre (7,6%), anemia (7,4 %), cefalea (6,6 %), acné (6,3%), herpes zóster (6,1 %), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), neumonía (4,1 %), hipercolesterolemia (4,0%), bronquitis (3,9 %), aspartato transaminasa elevada (3,9 %), fatiga (3,9 %), foliculitis (3,6 %), alanina transaminasa elevada (3,5 %), herpes simple (3,2%) y gripe (3,2%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de upadacitinib en el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (15 mg, 30 mg y 45 mg). Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

Tabla 3 Reacciones adversas

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,c}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^{a,b} Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea ^a Mareos	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo ^a	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ^{a,d} 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	
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; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo.

^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

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. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los ensayos controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST ≥ 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.

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

En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16.

Colitis ulcerosa

En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide.

Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas.

Infecciones

En los estudios durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-año respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID-19.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunista (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9% durante el tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La tasa de herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un

RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que los siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg y en el de placebo fue del 1,9 % y 1,7 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2 % y 5,7 %, respectivamente, en comparación con el 4,5 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales.

Perforaciones gastrointestinales

Durante el periodo controlado con placebo en los ensayos clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%).

En el periodo controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente de cada grupo tratado con placebo (0,7 por 100 pacientes-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 pacientes-año), y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 pacientes-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada (≥ 3 x LSN), los valores de CPK (>5 x LSN), la neutropenia (RAN $<1 \times 10^9$ células/l) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, dermatitis

atópica y colitis ulcerosa. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,2 % y 2,0 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 4,6 %, 5,2 % y 1,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAL $<0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 2,7 % y 1,4 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 1,4 %, 4,4 % y 2,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a una Hb <8 g/dl (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg.

En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, código ATC: L04AA44

Mecanismo de acción

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos.

En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La dermatitis atópica está mediada por citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>FAMEc de base</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>MTX de base</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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
			<ul style="list-style-type: none"> • Rigidez matutina • FACIT-F
SELECT-BEYOND	RI- FAMEb ^c (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo FAMEc de base	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (DAS28-PCR $\leq 3,2$) y remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 5). En comparación con adalimumab, en el estudio SELECT-COMPARE se alcanzaron tasas significativamente mayores de baja actividad de la enfermedad en la semana 12. En general, tanto las tasas de baja actividad de la enfermedad como las de remisión clínica fueron consistentes en todas las poblaciones de pacientes, con o sin MTX. A los 3 años, 297/651 (45,6%) y 111/327 (33,9%) pacientes permanecieron en el tratamiento inicialmente asignado de forma aleatoria, upadacitinib 15 mg o 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 mejoras en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR de alta sensibilidad.

Tabla 5 Respuesta y remisión

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-FAMEc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI- FAMEb	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
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 $< 0,05$ upadacitinib en comparación con adalimumab
^k p nominal $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^l p nominal $< 0,05$ upadacitinib en comparación con MTX
Nota: Datos a la Semana 48 procedentes del análisis sobre el Full Analysis Set (FAS) del grupo aleatorizado utilizando la imputación de los no respondedores

Respuesta radiográfica

Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular utilizando la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular, en las semanas 24/26 y la semana 48 en SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y en monoterapia en comparación con MTX en el SELECT-EARLY (Tabla 6). Los análisis de los índices de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS ≤ 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, presión 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	
	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) ^{de}		-	33 (24, 42) ^{de}	
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)
<p>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</p> <p>Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.</p>					

Estudio	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico	SELECT-PsA 2 RI-FAMEb
^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. Hasta la fecha, solo se han presentado y están disponibles datos de eficacia hasta la semana 14.

Respuesta clínica

En SELECT-AXIS 2 (EspAax-nr), una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 10). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento en todos los puntos temporales desde la semana 2 a la semana 14.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación del dolor lumbar total, inflamación y función) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR de alta sensibilidad en comparación con placebo en la semana 14.

Se demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg en subgrupos que incluían sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondiloartritis axial no radiográfica, PCR de alta sensibilidad inicial, sacroileítis por RM y uso previo de FAMEs biológicos.

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

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
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	
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 Para las variables binarias, los resultados se basan en el análisis de la imputación para no respondedores junto con imputación múltiple. Para las variables continuas, los resultados se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.		

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante BASFI en la semana 14.

Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en el dolor lumbar total y el dolor lumbar nocturno en comparación con placebo en la semana 14.

Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y la salud general según el índice ASAS y ASCdV, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14.

Medida objetiva de la inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación del Consorcio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá (SPARCC) con respecto al inicio para las articulaciones sacroilíacas. En la semana 14, se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en las articulaciones sacroilíacas en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo.

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años de edad o más con espondilitis anquilosante activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 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.

Respuesta clínica

En ambos estudios, una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 11). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento a partir de la semana 2 en SELECT-AXIS 1 y en la semana 4 en SELECT-AXIS 2 (EA) para ASAS40.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación total del dolor lumbar, inflamación y función) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR de alta sensibilidad, en la semana 14 en comparación con placebo.

Se demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg independientemente de los subgrupos evaluados que incluían sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondilitis anquilosante, PCR de alta sensibilidad inicial y uso previo de FAMEs biológicos.

Tabla 11 Respuesta clínica

Estudio	SELECT-AXIS 1 Sin tratamiento previo con FAMEb		SELECT-AXIS 2 (EA) RI-FAMEb	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
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) ^c	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) ^c

^a Una respuesta 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 variable primaria

^c multiplicidad controlada $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo

^d multiplicidad controlada $p \leq 0,01$ 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 SELECT-AXIS 1, la eficacia se mantuvo durante 2 años según la evaluación mediante las variables presentadas en la Tabla 11.

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

En ambos estudios, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante el índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) en la semana 14. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en BASFI se mantuvo durante 2 años.

En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en el dolor lumbar total y el dolor lumbar nocturno en comparación con placebo en la semana 14.

En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y la salud global según la medición del índice de salud ASAS y ASCdV, respectivamente, en comparación con placebo en la semana 14.

Entesitis

En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes con entesitis preexistente (n = 310) tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la entesitis en comparación con placebo, medida por el cambio desde el inicio en la puntuación de entesitis de la espondilitis anquilosante de Maastricht (MASSES) en la semana 14.

Movilidad de la columna

En SELECT-AXIS 2 (EA), los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la movilidad de la columna en comparación con placebo, medida por el cambio desde el inicio en el índice de metrología de Bath para la espondilitis anquilosante (BASMI) en la semana 14.

Medida objetiva de la inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación SPARCC con respecto al inicio para la columna vertebral. En ambos estudios, en la semana 14 se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en la columna vertebral en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en la inflamación según evaluación por RM se mantuvo durante 2 años.

Dermatitis atópica

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día se evaluó en tres ensayos multicéntricos de fase 3, aleatorizados, doble ciego (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 y AD UP) en un total de 2 584 pacientes (a partir de 12 años de edad). Se evaluó upadacitinib en 344 pacientes adolescentes y 2 240 adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave no controlada adecuadamente con medicación tópica. Al inicio del estudio, los pacientes tenían que presentar: una puntuación ≥ 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 corticosteroides tópicos (CET) concomitantes. Tras completarse el periodo doble ciego, los pacientes aleatorizados inicialmente a upadacitinib continuaron recibiendo la misma dosis hasta la semana 260. Los pacientes del grupo placebo se aleatorizaron de nuevo en una relación 1:1 para recibir upadacitinib 15 mg o 30 mg hasta la semana 260.

Características basales

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

Respuesta clínica

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

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

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

Tabla 12 Resultados de eficacia de upadacitinib

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CET	UPA 15 mg + CET	UPA 30 mg + CET
Número de sujetos aleatorizados	281	281	285	278	276	282	304	300	297
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.

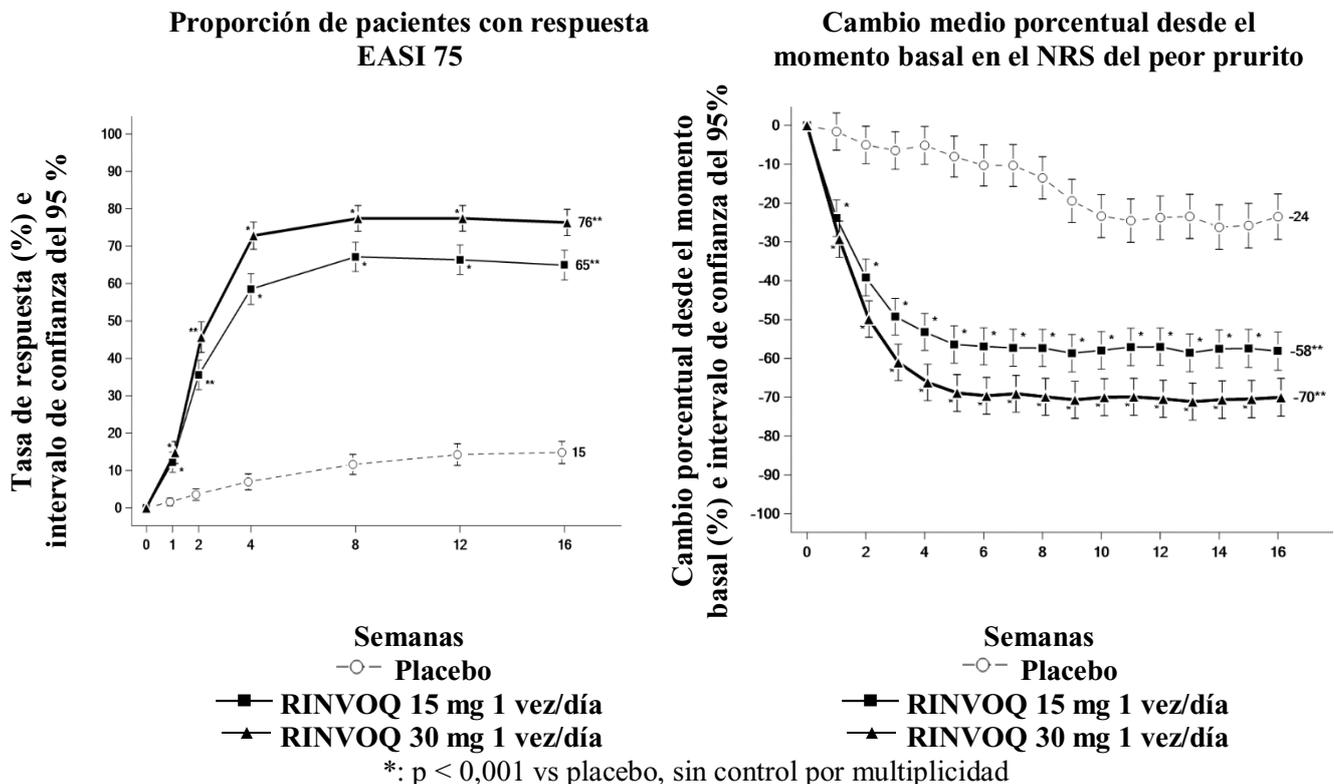
^c Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación basal NRS del prurito ≥ 4).

^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



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

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento sistémico previo con inmunosupresores) fueron consistentes con los resultados de la población total del estudio.

En los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg o 30 mg los resultados en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52.

Calidad de vida/resultados notificados por el paciente

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

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamiento						
Número de pacientes Aleatorizados	281	281	285	278	276	282
% 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)
<p>Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Índice de calidad de vida en dermatología; HADS = Escala de ansiedad y depresión hospitalaria</p> <p>Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores.</p> <p>Los valores del umbral especificados corresponden a la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) que se utilizó para determinar la respuesta.</p> <p>^a Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación en la evaluación $>$ DMCI en el momento basal).</p> <p>^b ADerm-IS Sueño evalúa la dificultad para dormir, el impacto en el sueño y el despertar nocturno debido a la DA.</p> <p>^c Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con DLQI $>$ 1 en el momento basal).</p> <p>^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).</p> <p>^e Estadísticamente significativo vs placebo con $p < 0,001$.</p>						

Colitis ulcerosa

La eficacia y seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos clínicos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción idénticos, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) y UC-2 (U-ACCOMPLISH) y un estudio de mantenimiento UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

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

Estudios de inducción (UC-1 y UC-2)

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

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

La variable primaria fue la remisión clínica según aMS en la semana 8. La Tabla 14 muestra las variables primarias y secundarias principales incluyendo respuesta clínica, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

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

Variable	UC-1 (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%).

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

^bSegún 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.

^cES ≤ 1 sin friabilidad.

^dES ≤ 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).

^eES = 0, puntuación de Geboes < 2 (que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o lámina propia y ausencia de recuento elevado de eosinófilos, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Actividad de la enfermedad y síntomas

La puntuación parcial de Mayo adaptado (paMS, por sus siglas en inglés) comprende SFS y RBS. La respuesta clínica según la paMS se define como una disminución de ≥ 1 punto y ≥ 30% desde el basal, así como una disminución en RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo según la paMS desde la semana 2 (UC-1: 60,1% vs. 27,3% y UC-2: 63,3% vs. 25,9%).

Extensión de la inducción

Un total de 125 pacientes en UC-1 y UC-2 que no alcanzaron una respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con upadacitinib 45 mg una vez al día entraron en una fase de extensión de la inducción abierta de 8 semanas. Después del tratamiento de 8 semanas más (un total de 16 semanas) con upadacitinib 45 mg una vez al día, el 48,3% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica según aMS. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg una vez al día, el 35,7% y 66,7% de los pacientes mantuvieron una respuesta clínica según aMS y el 19,0% y 33,3% de los pacientes alcanzaron remisión clínica según aMS en la semana 52 con tratamiento de mantenimiento de upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día, respectivamente.

Estudio de mantenimiento (UC-3)

El análisis de eficacia del UC-3 se evaluó en 451 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según aMS con un tratamiento de inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg una vez al día. Se aleatorizó a los pacientes para recibir upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo una vez al día durante un periodo de hasta 52 semanas.

La variable primaria fue la remisión clínica según aMS en la semana 52. La Tabla 15 muestra las principales variables secundarias incluyendo el mantenimiento de la remisión clínica, remisión clínica sin corticoesteroides, curación mucosa, curación mucosa histológica-endoscópica y curación mucosa profunda.

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

	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.

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

^cRemisión 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.

^dES ≤ 1 sin friabilidad.

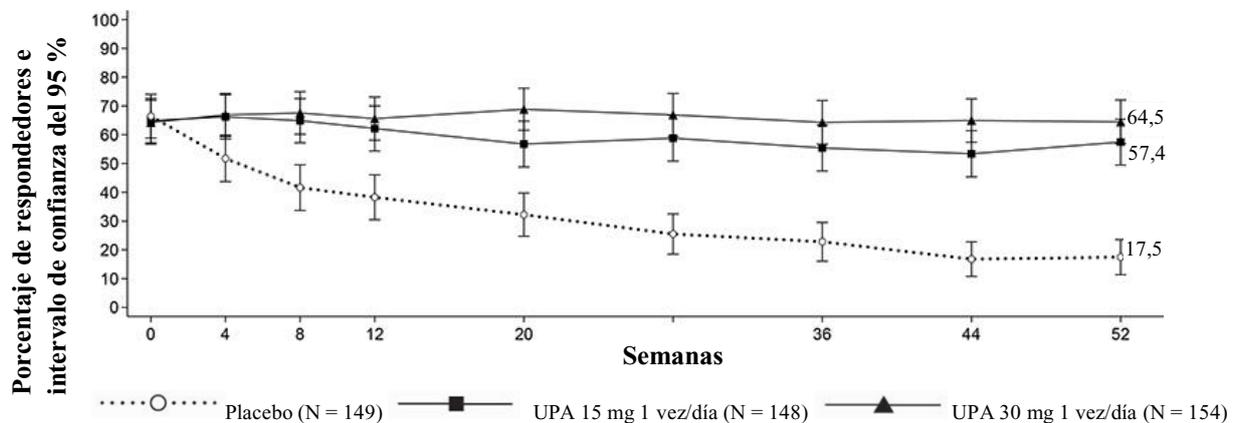
^eES ≤ 1 sin friabilidad y puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (que indica infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de criptas, sin destrucción de cripta ni erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^fES = 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 ≤ 1 y RBS = 0, se alcanzó a lo largo del tiempo hasta la semana 52 en más pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo (Figura 2).

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



Evaluación endoscópica

La remisión endoscópica (normalización de apariencia endoscópica de la mucosa) se definió como una ES de 0. En la semana 8, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo alcanzaron remisión endoscópica en comparación con placebo (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). En UC-3, una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo alcanzaron remisión endoscópica en la semana 52 (24,2% y 25,9% vs. 5,6%). Se observó mantenimiento de la curación mucosa en la semana 52 (ES ≤ 1 sin friabilidad) en una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con placebo (61,6% y 69,5% vs. 19,2%) en los pacientes que alcanzaron curación mucosa al finalizar la inducción.

Calidad de vida

Los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo demostraron una mejoría significativamente mayor y clínicamente relevante en la calidad de vida relacionada con la salud según la medición de la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas sistémicos (incluida fatiga), función social, función emocional y síntomas intestinales (incluido dolor abdominal y urgencia intestinal). Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 8 desde el basal con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo fueron 55,3 y 21,7 en UC-1 y 52,2 y 21,1 en UC-2, respectivamente. Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día en UC-3 también demostraron una mejoría significativa y clínicamente relevante en la puntuación total del IBDQ y las puntuaciones de los 4 dominios en comparación con placebo. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 desde el basal fueron 49,2, 58,9 y 17,9 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, 30 mg una vez al día y placebo, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de upadacitinib se evaluó en tres ensayos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: dos estudios de inducción, CD-1 (U-EXCEED) y CD-2 (U-EXCEL), seguidos de un estudio de mantenimiento de 52 semanas y de extensión a largo plazo, CD-3 (U-ENDURE). Las variables coprimarias fueron la remisión clínica y la respuesta endoscópica en la semana 12 en CD-1 y CD-2, y en la semana 52 en CD-3.

Los pacientes reclutados tenían entre 18 y 75 años de edad y enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a grave, definida como una frecuencia de deposiciones (SF) muy blandas o líquidas media diaria ≥ 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 16). El inicio de la eficacia fue rápido y se alcanzó tan pronto como en la semana 2 (Tabla 16).

En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 45 mg presentaron una mejoría significativamente mayor de la fatiga con respecto al valor basal, medida según la puntuación FACIT-F en la semana 12 en comparación con placebo.

Evaluación endoscópica

En CD-1 y CD-2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg alcanzó la variable coprimaria de respuesta endoscópica en la semana 12 en comparación con placebo (Tabla 16). En CD-1 y CD-2, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (14% y 19%, respectivamente) en comparación con placebo (0% y 5%, respectivamente) alcanzó una puntuación del índice SES-CD de 0-2.

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

Estudio	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferencia entre tto. (IC 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Diferencia entre tto. (IC 95%)
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 corticosteroides^{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)**
<p>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.</p>						

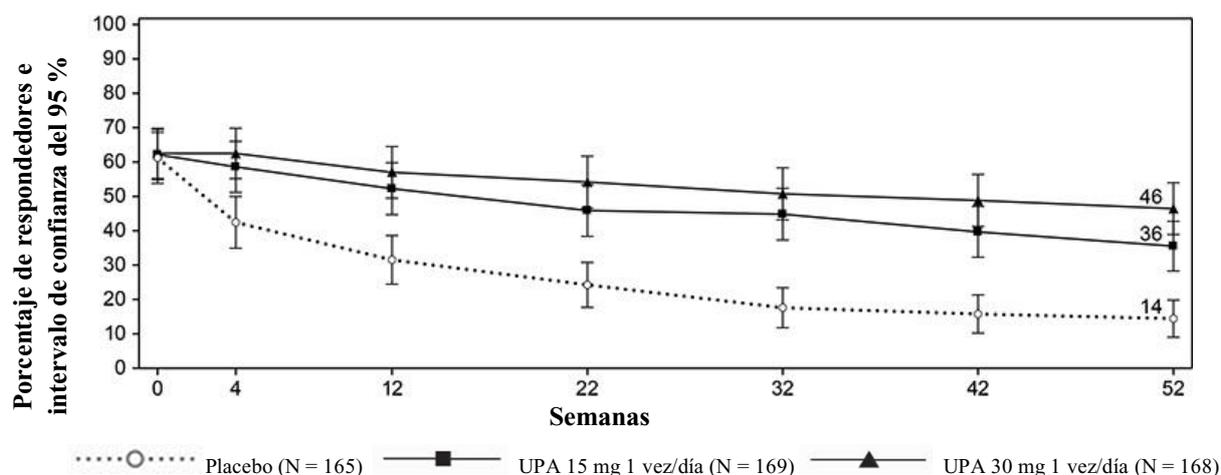
Estudio de mantenimiento (CD-3)

El análisis de eficacia del estudio CD-3 evaluó a 502 pacientes que alcanzaron respuesta clínica según SF/APS con el tratamiento de inducción de 12 semanas con upadacitinib 45 mg una vez al día. Los pacientes se aleatorizaron de nuevo para recibir una pauta de mantenimiento con upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día o placebo durante 52 semanas.

Actividad clínica de la enfermedad y síntomas

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg alcanzó la variable coprimaria de remisión clínica en la semana 52 en comparación con placebo (Figura 3, Tabla 17).

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



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

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

Grupo de tratamiento	PBO ⁺ 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 corticosteroides^{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 17). Además de las variables endoscópicas descritas en la Tabla 17, una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (11% y 21%, respectivamente), en comparación con placebo (3%), alcanzó un índice SES-CD de 0-2 en la semana 52. La remisión endoscópica sin corticoesteroides entre los pacientes que tomaban corticoesteroides al inicio del estudio se alcanzó en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg (17% y 25%, respectivamente) en comparación con placebo (3%) en la semana 52.

Resolución de las manifestaciones extraintestinales

Se observó una resolución de las manifestaciones extraintestinales en una mayor proporción de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg (25%) y en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 30 mg (36%) en comparación con placebo (15%) en la semana 52.

Tratamiento de rescate

En CD-3, los pacientes que mostraron una respuesta inadecuada o pérdida de respuesta durante el periodo de mantenimiento fueron elegibles para recibir tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg. De los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de upadacitinib 15 mg y recibieron tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg durante al menos 12 semanas, el 84% (76/90) alcanzó respuesta clínica según SF/APS y el 48% (43/90) alcanzó remisión clínica 12 semanas después de iniciar el tratamiento de rescate.

Resultados de calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes tratados con upadacitinib obtuvieron una mayor mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación total del Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ), en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observaron mejorías en las puntuaciones de los 4 dominios: síntomas sistémicos (incluida la fatiga) y síntomas intestinales (incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal), así como afectación social y afectación emocional. Los cambios con respecto al valor basal en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 con upadacitinib 45 mg una vez al día en comparación con placebo fueron de 46,0 y 21,6 en CD-1 y de 46,3 y 24,4 en CD-2, respectivamente. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 con respecto al valor basal fueron de 59,3, 64,5 y 46,4 en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

En los tres ensayos de fase 3 se aleatorizó a un total de 344 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave para recibir 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) de upadacitinib o placebo (N = 116), en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos. La eficacia fue consistente entre adolescentes y adultos. El perfil de seguridad en adolescentes fue en general similar al de adultos, con aumentos dependientes de la dosis de la frecuencia de algunos acontecimientos adversos, incluyendo neutropenia y herpes zóster. En ambas dosis, la frecuencia de neutropenia fue ligeramente superior en los adolescentes, en comparación con los adultos. La frecuencia de herpes zóster en adolescentes con una dosis de 30 mg fue comparable a la de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes aún se está investigando.

Tabla 18 Resultados de eficacia de upadacitinib en adolescentes en la semana 16

Estudio	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Número de pacientes adolescentes aleatorizados	40	42	36	33	40	39
% respondedores (IC del 95%)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)

Peor prurito NRS ^c (mejoría de ≥ 4 puntos)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
<p>Abreviaturas: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores.</p> <p>^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).</p>						

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos relacionados con RINVOQ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica (incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis y artritis idiopática juvenil), dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las exposiciones plasmáticas a upadacitinib son proporcionales a la dosis por encima del rango de dosis terapéutico. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 4 días con una acumulación mínima tras varias administraciones una vez al día.

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

El metabolismo de upadacitinib está mediado por CYP3A4 con una posible contribución menor del CYP2D6. La actividad farmacológica de upadacitinib se atribuye a la molécula original. En un estudio con radiomarcadores en seres humanos, upadacitinib inalterado representó el 79% de la radiactividad plasmática total, mientras que el metabolito principal (producto de monooxidación seguida de glucuronidación) representó el 13% de la radiactividad plasmática total. No se han identificado metabolitos activos para upadacitinib.

Eliminación

Tras la administración de una sola dosis de solución de liberación inmediata de upadacitinib-[¹⁴C], 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_{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_{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 se ha establecido la farmacocinética de upadacitinib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad) con dermatitis atópica.

Factores intrínsecos

La edad, el sexo, el peso corporal, la raza y la etnia no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a upadacitinib. La farmacocinética de upadacitinib es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran un riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

En un estudio sobre carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas Sprague-Dawley, a exposiciones (según el AUC) de aproximadamente 4 y 10 veces la dosis clínica de 15 mg, 2 y 5 veces la dosis clínica de 30 mg, y 1,7 y 4 veces la dosis clínica de 45 mg en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, respectivamente, upadacitinib no resultó carcinógeno.

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

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

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, upadacitinib no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a exposiciones de aproximadamente 17 y 34 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 45 mg. Los incrementos relacionados con la dosis en reabsorciones fetales asociadas con pérdidas tras la implantación en este estudio de fertilidad en ratas se atribuyeron a los efectos en el desarrollo/teratogénicos de upadacitinib. No se observaron efectos adversos a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC). Se observaron pérdidas tras la implantación en exposiciones 9 veces superiores a la exposición clínica en la DMRH de 45 mg (según el AUC).

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, upadacitinib fue teratogénico tanto en ratas como en conejos. Upadacitinib produjo un aumento de malformaciones esqueléticas en ratas a exposiciones de 1,6, 0,8 y 0,6 veces la exposición clínica (según el AUC) a las dosis de 15, 30 y 45 mg (DMRH), respectivamente. En conejos se observó un aumento de la incidencia de malformaciones cardiovasculares a 15, 7,6 y 6 veces la exposición clínica a las dosis de 15, 30 y 45 mg (según el AUC), respectivamente.

Tras la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron por lo general iguales a las plasmáticas, con una exposición aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno. Aproximadamente el 97% del material relacionado con upadacitinib en la leche era la molécula original, upadacitinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

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

Cubierta pelicular

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada en blísteres: 2 años

Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada en blísteres: 2 años

Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

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

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

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 de Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

AbbVie S.r.l.
148 Pontina, km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIA

y

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle,
PAÍSES BAJOS

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de RINVOQ en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa es aumentar el conocimiento de los profesionales sanitarios y pacientes sobre los riesgos de infecciones graves y oportunistas, incluyendo TB, herpes zóster, malformación del feto (riesgo en el embarazo), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), TEV y neoplasia maligna y cómo manejar estos riesgos.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercialice RINVOQ, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que puedan prescribir, dispensar o usar RINVOQ tengan acceso/se les proporcione el siguiente dossier informativo:

El material informativo para el profesional sanitario debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para profesionales sanitarios
- Tarjeta de información para el paciente

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos principales:

- Introducción general indicando que esta medida para el profesional sanitario contiene información importante para ayudar en la conversación con los pacientes a la hora de prescribir upadacitinib. El folleto también informa sobre los pasos que pueden darse para reducir el riesgo de un paciente en cuanto a aspectos esenciales de seguridad de upadacitinib.
- Descripción de la indicación y posología proporcionadas para reforzar a quién se le debe administrar upadacitinib
- Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores
 - Información para reforzar los riesgos en estos pacientes y el uso de la dosis de 15 mg
- Información para que los profesionales sanitarios transmitan a los pacientes la importancia de la tarjeta de información para el paciente
- *Riesgo de infecciones graves y oportunistas, incluyendo TB*
 - Información sobre el riesgo de infecciones durante el tratamiento con upadacitinib
 - Información sobre el mayor riesgo de infecciones graves en pacientes a partir de 65 años de edad y mayores
 - Consejos sobre cómo reducir el riesgo de infección con pruebas clínicas específicas (qué parámetros analíticos se deben utilizar para iniciar el tratamiento con upadacitinib, detección de tuberculosis (TB), e inmunización de los pacientes de acuerdo con las guías locales, e interrupción de upadacitinib en caso de desarrollo de infección)
 - Información sobre la contraindicación en pacientes con TB activa y consideración de tratamiento antituberculoso en pacientes con TB latente
 - Información para evitar el uso de vacunas vivas (por ejemplo, Zostavax) antes y durante el tratamiento con upadacitinib
 - Consejos para advertir a los pacientes sobre los signos/síntomas de infección que deben conocer, para que los pacientes puedan solicitar asistencia médica rápidamente.
- *Riesgo de herpes zóster*
 - Información sobre el riesgo de herpes zóster durante el tratamiento con upadacitinib
 - Consejos para advertir a los pacientes sobre los signos/síntomas de infección que deben conocer, de manera que puedan solicitar asistencia médica rápidamente.
- *Riesgo de malformación fetal*
 - Información sobre teratogenicidad de upadacitinib en animales
 - Consejos sobre cómo reducir el riesgo de exposición durante el embarazo en pacientes mujeres en edad fértil según lo siguiente: upadacitinib está contraindicado durante el

embarazo, se debe aconsejar a las pacientes mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz, tanto durante el tratamiento con upadacitinib como durante 4 semanas después de la última dosis, y recomendar a las pacientes que informen a su médico inmediatamente si piensan que podrían estar embarazadas o si el embarazo se ha confirmado.

- *Riesgo de MACE*
 - En pacientes que presentan un mayor riesgo de MACE, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas, con ejemplos de quién puede presentar un mayor riesgo.
 - Información sobre el riesgo de hiperlipidemia durante el tratamiento con upadacitinib.
 - Consejos sobre la monitorización de los niveles lipídicos y manejo de niveles elevados de lípidos de acuerdo con las guías clínicas.
- *Riesgo de TEV*
 - Ejemplos de los factores de riesgo que pueden poner a un paciente en un riesgo más elevado de tromboembolismo venoso (TEV) y para el que es necesario tener precaución cuando tome upadacitinib.
 - Usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo durante el tratamiento con upadacitinib.
 - Información sobre que los pacientes se deben volver a evaluar periódicamente para valorar los cambios en el riesgo de TEV.
 - Información sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento con upadacitinib, evaluación, y tratamiento adecuado del TEV si se presentan manifestaciones clínicas de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
- *Riesgo de neoplasia maligna*
 - En pacientes que presentan un mayor riesgo de neoplasia maligna, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas, con ejemplos de quién puede presentar un mayor riesgo.
 - Recordatorio sobre la necesidad de llevar a cabo un examen periódico de la piel en los pacientes.
- *Riesgo de perforación gastrointestinal*
 - *Upadacitinib debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal, con ejemplos de quién puede presentar un riesgo*
 - *Recordatorio de que los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para una identificación precoz de diverticulitis o perforación gastrointestinal*

Información sobre el uso de upadacitinib en la DA de moderada a grave

Dosis de upadacitinib 30 mg en la dermatitis atópica

- Información sobre el aumento de infecciones graves y herpes zóster con upadacitinib, dependiente de la dosis.
- Información sobre el aumento de CPNM y neoplasia maligna, dependiente de la dosis.
- Información sobre el aumento de lípidos plasmáticos con upadacitinib, dependiente de la dosis.
- Información sobre que la dosis de 30 mg no se recomienda en determinadas poblaciones (pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes que estén tomando inhibidores potentes del CYP3A4).
- Información para reforzar que se debe usar la dosis efectiva más baja de upadacitinib para el tratamiento.

Uso de upadacitinib en adolescentes a partir de 12 años de edad

- Recordatorio de que las vacunas vivas atenuadas (es decir, varicela, triple vírica, bacilo Calmette-Guérin), que dependen de las recomendaciones locales, pueden ser

consideradas en adolescentes. Información de que no se deben administrar estas vacunas inmediatamente antes o durante el tratamiento con upadacitinib.

- Información para recordar a los adolescentes los posibles riesgos en caso de embarazo y el uso apropiado de métodos anticonceptivos eficaces.
- Información sobre que en el caso de pacientes adolescentes que no hayan tenido su primera menstruación, para que ellas o sus cuidadores les avisen una vez ésta se produzca.

Información sobre el uso de upadacitinib en colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave

- Recordatorio para revisar la dosis de inducción y mantenimiento en la Ficha Técnica del medicamento.
- Información sobre el aumento de infecciones graves y herpes zóster con upadacitinib, dependiente de la dosis.
- Información sobre el aumento de CPNM y neoplasia maligna, dependiente de la dosis.
- Recordatorio sobre la dosis de inducción y mantenimiento en algunas poblaciones (pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 e insuficiencia renal grave).
- Información para reforzar que se debe usar la dosis efectiva más baja de upadacitinib para el tratamiento de mantenimiento.

Se incluirán las instrucciones sobre dónde notificar acontecimientos adversos.

Se incluirán las instrucciones sobre cómo acceder a la información digital para profesionales sanitarios, si procede.

El dossier de información para el paciente debe contener:

- Prospecto de información para el paciente
- Una tarjeta de información para el paciente
- **La tarjeta de información para el paciente** debe contener los siguientes mensajes clave:
 - Datos de contacto del médico prescriptor de upadacitinib
 - Información sobre que el paciente debe llevar consigo en todo momento la tarjeta de información para el paciente para mostrársela a los profesionales sanitarios involucrados en su tratamiento (es decir, médicos no prescriptores de upadacitinib, médicos de urgencias, etc.
 - Descripción de los signos/síntomas de las infecciones que el paciente debe conocer, de manera que puedan solicitar asistencia médica:
 - Información para advertir a los pacientes y a sus profesionales sanitarios sobre el riesgo de administrar vacunas vivas durante el tratamiento con upadacitinib. Se proporcionan ejemplos de vacunas vivas.
 - Información para advertir a los pacientes que informen a su médico si han tenido TB o han estado en contacto con alguien con TB.
 - Descripción de riesgos específicos para el conocimiento del paciente y de los profesionales sanitarios implicados en su atención, incluyendo:
 - Riesgo de enfermedad cardíaca:
 - Describir los signos/síntomas de enfermedad cardíaca que el paciente debe conocer, de manera que puedan solicitar asistencia médica
 - Un recordatorio para usar métodos anticonceptivos, que upadacitinib está contraindicado durante el embarazo, y que se debe notificar a los profesionales sanitarios si se queda embarazada mientras está tomando upadacitinib.
 - Descripción de los signos/síntomas de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar que el paciente necesita conocer, de manera que puedan solicitar atención médica.
 - Recordatorio del riesgo de cáncer. En relación al cáncer de piel, un recordatorio para

- que informen a su médico si notan alguna lesión nueva en la piel.
- Riesgo de un agujero en el intestino – descripción de los signos/síntomas que el paciente necesita conocer, de manera que pueda solicitar atención médica.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja del Blíster/Frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqoq 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE MÚLTIPLE DE 84 COMPRIMIDOS (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE MÚLTIPLE DE 84 COMPRIMIDOS (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada.
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqoq 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 98 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqoq 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 49 COMPRIMIDOS (PARA EL ENVASE DE 98 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

49 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqo 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO (ENVASE DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqvo 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Importante desplegar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL BLISTER (CAJA INDIVIDUAL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqo 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 98 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqvq 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 49 COMPRIMIDOS (PARA EL ENVASE DE 98 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

49 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqoq 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO (ENVASE DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqvo 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Importante desplegar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL BLISTER/FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 45 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinqvo 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 45 mg de upadacitinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

No ingerir el desecante.

Importante desplegar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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

upadacitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es RINVOQ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RINVOQ
3. Cómo tomar RINVOQ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RINVOQ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es RINVOQ y para qué se utiliza

RINVOQ contiene el principio activo upadacitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Janus quinasa. Al reducir la actividad de una enzima del organismo llamada “Janus quinasa”, RINVOQ reduce la inflamación de las siguientes enfermedades:

- Artritis reumatoide
- Artritis psoriásica
- Espondiloartritis axial,
 - Espondiloartritis axial no radiográfica
 - Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)
- Dermatitis atópica
- Colitis ulcerosa
- Enfermedad de Crohn

Artritis reumatoide

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad que produce inflamación de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide de moderada a grave, puede que primero le receten otros medicamentos, uno de los cuales suele ser metotrexato. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ solo o en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación de sus articulaciones, reducir el cansancio y disminuir la progresión del daño en el hueso y en el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Artritis psoriásica

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con artritis psoriásica. La artritis psoriásica es una enfermedad que produce inflamación de las articulaciones y psoriasis. Si padece artritis psoriásica activa, es probable que le administren primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ solo o en combinación con metotrexato para tratar la artritis psoriásica.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación en y alrededor de las articulaciones, el dolor y la rigidez de la columna vertebral, la erupción cutánea debida a la psoriasis y el cansancio, y también puede ralentizar el daño en los huesos y el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante)

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con espondiloartritis axial. La espondiloartritis axial es una enfermedad que causa principalmente inflamación en la columna vertebral. Si padece espondiloartritis axial activa, es probable que le administren primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ para tratar la espondiloartritis axial.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor lumbar, la rigidez y la inflamación de la columna vertebral. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Dermatitis atópica

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eczema atópico. RINVOQ se puede usar con medicamentos para el eczema que se aplican en la piel o se puede usar solo.

Tomar RINVOQ puede mejorar el estado de la piel y reducir el picor y los brotes. RINVOQ puede ayudar a mejorar los síntomas de dolor, ansiedad y depresión que pueden tener las personas con dermatitis atópica. RINVOQ puede ayudar a mejorar el trastorno del sueño y la calidad de vida general.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. RINVOQ se utiliza para el tratamiento en adultos con colitis ulcerosa que no tuvieron una respuesta suficiente o no toleraron un tratamiento previo.

RINVOQ puede ayudar a reducir los signos y síntomas de la enfermedad incluyendo heces sanguinolentas, dolor abdominal y la urgencia de ir al baño y frecuencia para ir al baño. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, pero con mayor frecuencia afecta al intestino. RINVOQ se utiliza para el tratamiento en adultos con enfermedad de Crohn que no tuvieron una respuesta suficiente o no toleraron un tratamiento previo.

RINVOQ puede ayudar a reducir los signos y síntomas de la enfermedad incluyendo la urgencia de ir al baño y frecuencia para ir al baño, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento del intestino. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RINVOQ

No tome RINVOQ

- si es alérgico al upadacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección grave (como neumonía o infección de la piel causada por bacterias)
- si tiene tuberculosis (TB) activa
- si tiene problemas hepáticos graves
- si está embarazada (ver la sección Embarazo, lactancia y anticoncepción).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con RINVOQ si:

- tiene una infección o si tiene infecciones con frecuencia. Informe a su médico si tiene síntomas como fiebre, heridas, sensación de más cansancio de lo habitual o problemas dentales ya que estos podrían ser signos de infección. RINVOQ puede reducir la capacidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la probabilidad de que contraiga una nueva infección. Si tiene diabetes o tiene 65 años de edad y mayores puede que tenga mayor probabilidad de contraer infecciones.
- ha tenido tuberculosis o ha estado en estrecho contacto con alguien con tuberculosis. Su médico le hará una prueba para la tuberculosis antes de comenzar a tomar RINVOQ y puede que le repita la prueba durante el tratamiento.
- ha tenido una infección por herpes (herpes zóster), ya que RINVOQ puede causar su reaparición. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas ya que estos pueden ser signos de herpes zóster.
- ha tenido hepatitis B o C alguna vez.
- se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse (inmunización) - esto se debe a que no se recomienda la administración de vacunas vivas mientras esté tomando RINVOQ.
- tiene o ha tenido cáncer en el pasado, fuma o ha fumado en el pasado, porque su médico valorará con usted si RINVOQ es apropiado para usted.
- Se ha observado cáncer de piel no melanoma en pacientes que toman RINVOQ. Su médico puede recomendarle que se someta a exámenes periódicos de la piel mientras esté tomando RINVOQ. Informe a su médico si aparecen lesiones cutáneas nuevas durante o después del tratamiento o si cambia el aspecto de lesiones existentes.
- tiene, o ha tenido, problemas de corazón, porque su médico valorará con usted si RINVOQ es apropiado para usted
- su hígado no funciona tan bien como debería
- ha tenido anteriormente coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o de los pulmones (embolia pulmonar) o presenta un mayor riesgo de desarrollarlos (por ejemplo: si ha tenido una cirugía mayor reciente, utiliza anticonceptivos hormonales/terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus familiares cercanos). Su médico valorará con usted si RINVOQ es apropiado para usted. Informe a su médico si presenta falta de aliento o dificultad para respirar de forma repentina, dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda, hinchazón en la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad a la palpación en la pierna o enrojecimiento o cambio de color en la pierna o el brazo, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas.
- tiene problemas renales.
- tiene dolor de estómago (abdominal) de origen desconocido, tiene o ha tenido diverticulitis (inflamación dolorosa de pequeñas bolsas en el revestimiento del intestino) o úlceras en el estómago o en el intestino, o está tomando antiinflamatorios no esteroideos.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico inmediatamente:

- síntomas como una erupción (habones), dificultad al respirar o hinchazón de sus labios, lengua, o garganta, puede que esté teniendo una reacción alérgica. Algunas personas en tratamiento con RINVOQ tuvieron reacciones alérgicas graves. Si durante el tratamiento con RINVOQ presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar RINVOQ y solicite de inmediato asistencia médica de urgencia
- dolor de estómago intenso, especialmente acompañado de fiebre, náuseas y vómitos.

Análisis de sangre

Necesitará hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar RINVOQ, o mientras lo esté tomando. Esto se hace para comprobar si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o linfopenia), niveles altos de grasa en la sangre (colesterol) o niveles altos de enzimas hepáticas. Los análisis se hacen para comprobar que el tratamiento con RINVOQ no está causando problemas.

Pacientes de edad avanzada

Existe una tasa mayor de infecciones en pacientes a partir de 65 años de edad y mayores. Informe a su médico inmediatamente si nota algún signo o síntoma de infección.

Los pacientes de 65 años de edad y mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, y algunos tipos de cáncer. Su médico valorará con usted si RINVOQ es apropiado para usted.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años de edad o adolescentes con un peso inferior a 30 kg. No se ha estudiado en estos pacientes.

No se recomienda el uso de RINVOQ en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante), colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y RINVOQ

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden reducir el funcionamiento de RINVOQ o aumentar el riesgo de padecer efectos adversos. Es muy importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- medicamentos para tratar las infecciones por hongos (como itraconazol, posaconazol o voriconazol)
- medicamentos para tratar infecciones bacterianas (como claritromicina)
- medicamentos para tratar el síndrome de Cushing (como ketoconazol)
- medicamentos para tratar la tuberculosis (como rifampicina)
- medicamentos para tratar las convulsiones o crisis epilépticas (como fenitoína)
- medicamentos que afectan a su sistema inmunitario (como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus)
- medicamentos que pueden aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal o diverticulitis, como los antiinflamatorios no esteroideos (normalmente utilizados para tratar enfermedades dolorosas y/o inflamatorias de los músculos o las articulaciones), y/o los opioides (utilizados para tratar el dolor intenso), y/o los corticosteroides (normalmente utilizados para tratar enfermedades inflamatorias)
- medicamentos para tratar la diabetes o si tiene diabetes. Su médico puede decidir si necesita menos medicamento antidiabético mientras toma upadacitinib.

Si presenta alguno de estos casos o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar RINVOQ.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

RINVOQ no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Si está en período de lactancia o tiene previsto dar el pecho, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. No debe utilizar RINVOQ mientras esté dando el pecho ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si dará el pecho o tomará RINVOQ. No debe hacer ambas cosas.

Fertilidad

Si es usted una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada mientras esté tomando RINVOQ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis de RINVOQ. Si se queda embarazada durante este tiempo, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Debe informar al médico si su hija tiene su primera menstruación mientras está tomando RINVOQ.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si siente mareos o sensación de dar vueltas (vértigo) al tomar RINVOQ hasta que estos síntomas desaparezcan.

3. Cómo tomar RINVOQ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cantidad que debe tomar

Si tiene artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante)

La dosis recomendada es un comprimido de 15 mg una vez al día.

Si tiene dermatitis atópica

Adultos:

La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg, según lo prescrito por su médico, como un comprimido una vez al día.

Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo funcione el medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

Si tiene 65 años de edad o más, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que pesen al menos 30 kg:

La dosis recomendada es un comprimido de 15 mg una vez al día.

Si tiene colitis ulcerosa

La dosis recomendada es un comprimido de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. Su médico decidirá prolongar la dosis inicial de 45 mg durante 8 semanas más (un total de 16 semanas), seguida de un comprimido de 15 mg o 30 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo. Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo responda al medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

Si tiene 65 años de edad o más, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo.

Su médico puede reducir su dosis si presenta trastornos renales o si le han prescrito otros medicamentos.

Si tiene enfermedad de Crohn

La dosis recomendada es un comprimido de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. Esto irá seguido de un comprimido de 15 mg o 30 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo. Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo responda al medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

Si tiene 65 años de edad o más, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo.

Su médico puede reducir su dosis si presenta trastornos renales o si le han prescrito otros medicamentos.

Forma de tomar el medicamento

- Tragar el comprimido entero con agua. No partir, triturar, masticar ni romper el comprimido antes de tragarlo, ya que se puede modificar la cantidad de medicamento que entra en su cuerpo.
- Para ayudarle a acordarse de tomar RINVOQ, tómelo a la misma hora todos los días.
- Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida.
- No ingerir el desecante.
- Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo mientras esté tomando (o esté en tratamiento con) RINVOQ, ya que pueden hacer que los efectos adversos sean más probables, al aumentar la cantidad de medicamento en su organismo.

Si toma más RINVOQ del que debe

Si toma más RINVOQ del que debe, consulte con su médico. Puede experimentar alguno de los efectos adversos descritos en la sección 4.

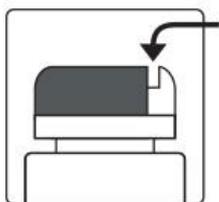
Si olvidó tomar RINVOQ

- Si olvida tomar una dosis, tómelo tan pronto como se acuerde.
- Si olvida tomar su dosis durante un día entero, simplemente salte la dosis olvidada y tome una sola dosis al día siguiente como siempre.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

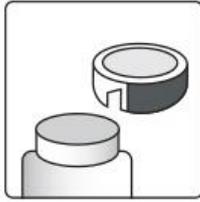
Si interrumpe el tratamiento con RINVOQ

No deje de tomar RINVOQ a menos que su médico le diga que deje de tomarlo.

Cómo abrir el frasco



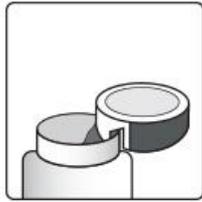
Dispositivo de corte del aluminio - en el tapón del frasco



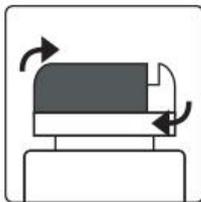
1. Cómo perforar el aluminio

1a. Retire el tapón del frasco presionando hacia abajo y, sin dejar de presionar, gire el tapón en el sentido contrario al de las agujas del reloj.

1b. Dé la vuelta al tapón y coloque el dispositivo de corte cerca del borde del precinto de aluminio.



2. Presione hacia abajo para hacer un orificio en el aluminio y mueva el dispositivo de corte alrededor del contorno del aluminio para seguir cortándolo.



3. Cuando haya cogido el comprimido, vuelva a poner el tapón y cierre el frasco.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, RINVOQ puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta cualquier signo de:

- infección, como herpes zóster o erupción cutánea dolorosa con ampollas (herpes zóster) – frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- infección pulmonar (neumonía), que puede causar dificultad para respirar, fiebre, y tos con mucosidad – frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- infección en la sangre (sepsis) – poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- reacción alérgica (opresión en el pecho, pitidos, hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, habones) – poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de garganta y nariz
- acné

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- cáncer de piel no melanoma
- tos
- fiebre
- calenturas (herpes simple)
- sensación de malestar en el estómago (náuseas)
- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre
- número bajo de glóbulos blancos en análisis de sangre
- niveles altos de colesterol (un tipo de grasa en la sangre), observado en análisis
- niveles altos de enzimas hepáticas, observado en análisis de sangre (signo de problemas hepáticos)
- aumento de peso
- inflamación (hinchazón) de los folículos pilosos
- gripe (influenza)
- anemia
- dolor en el vientre (abdomen)
- fatiga (sensación inusual de cansancio y debilidad)
- dolor de cabeza
- habones (urticaria)
- infección del tracto urinario
- erupción
- sensación de dar vueltas (vértigo)
- mareos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- candidiasis oral (manchas blancas en la boca)
- niveles elevados de triglicéridos (un tipo de grasa) en la sangre, observados en análisis
- diverticulitis (inflamación dolorosa de pequeñas bolsas en el revestimiento del intestino)
- perforación gastrointestinal (un agujero en el intestino)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RINVOQ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “EXP”.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el blíster o el frasco original y con la tapa bien cerrada para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RINVOQ

El principio activo es upadacitinib.

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

- Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelosa, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.
 - Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

- Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 30 mg de upadacitinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelosa, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.
 - Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

- Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 45 mg de upadacitinib.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelosa, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.
 - Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos de color morado, oblongos y biconvexos, grabados con “a15” en una cara.

Los comprimidos están disponibles en blísteres o frascos.

RINVOQ está disponible en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada y en envases múltiples de 84 comprimidos con 3 envases, cada uno de ellos con 28 comprimidos de liberación prolongada.

Cada blíster calendario contiene 7 comprimidos.

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos) o 3 frascos (envase de 90 comprimidos).

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos de color rojo, oblongos y biconvexos, grabados con “a30” en una cara.

Los comprimidos están disponibles en blísteres o frascos.

RINVOQ está disponible en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada. Cada blíster calendario contiene 7 comprimidos.

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos) o 3 frascos (envase de 90 comprimidos).

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos de color amarillo a amarillo moteado, oblongos y biconvexos, grabados con “a45” en una cara.

Los comprimidos están disponibles en blísteres o frascos.

RINVOQ está disponible en envases de 28 comprimidos de liberación prolongada. Cada blíster calendario contiene 7 comprimidos.

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 28 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de la fabricación

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italia

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OU
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel.: +34 91 384 09 10

Francia

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

También puede consultar información detallada y actualizada sobre este producto escaneando el código QR que aparece a continuación o en el cartón exterior con un smartphone. La misma información también está disponible en la siguiente URL: www.rinvoq.eu.

Incluir código QR

Para escuchar o solicitar una copia de este prospecto en <Braille>, <tamaño de letra grande > o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para upadacitinib, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En base a los datos disponibles sobre vértigo procedentes de notificaciones espontáneas, que incluyen en la mayoría de los casos una estrecha relación temporal, 18 casos de mejoría tras suspender el tratamiento y 1 caso con recidiva tras reexposición y un posible efecto de clase, el PRAC considera que se ha establecido una relación causal entre upadacitinib y el vértigo. El PRAC concluyó que la información de producto de upadacitinib debe modificarse en consecuencia.

En base a los datos disponibles sobre mareos procedentes de notificaciones espontáneas, incluidos casos con una estrecha relación temporal, 59 casos de mejoría tras suspender el tratamiento y 8 casos con una reexposición positiva y un posible efecto de clase, el PRAC considera que se ha establecido una relación causal entre upadacitinib y los mareos. El PRAC concluyó que la información del producto de upadacitinib debe modificarse en consecuencia.

Los datos disponibles sobre casos de tuberculosis notificados a partir de ensayos clínicos y fuentes de notificaciones espontáneas sugieren que los antecedentes médicos de tuberculosis o la exposición a la tuberculosis son un factor de riesgo importante para el desarrollo de tuberculosis. Por lo tanto, se recomienda modificar la redacción de las medidas de minimización de riesgos adicionales (La Guía para profesionales sanitarios y Tarjeta del Paciente) para reforzar la advertencia tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para upadacitinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) upadacitinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.