



**SIMPOSIO**

# DESAFÍOS EN AR: De la ciencia a la experiencia

Palacio de Congresos Palma de Mallorca  
**(PRESENCIAL/VIRTUAL)**  
20 de Octubre de 2021

## AGENDA

### MODERADOR

Jose Luis Andreu Sánchez, Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

### PONENTES

Raimon Sanmartí Sala, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

Grace Wright, Consultant Rheumatologist, New York USA. President, Grace C Wright MD PC.

President, Association of Women in Rheumatology. (Former Clinical Associate Professor of Medicine).

- ✓ **17:10h RINVOQ® (upadacitinib) un inhibidor reversible y selectivo de las JAK**  
Jose Luis Andreu Sánchez, Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.
- ✓ **17:15h ¿Qué dice la ciencia sobre RINVOQ®?**  
Raimon Sanmartí Sala, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.
- ✓ **17:35h ¿Qué nos dice la experiencia con RINVOQ®?**  
Grace Wright, Consultant Rheumatologist, New York USA. President, Grace C Wright MD PC.  
President, Association of Women in Rheumatology. (Former Clinical Associate Professor of Medicine).
- ✓ **17:55h Debate**
- ✓ **18:10h Fin acto**

En relación con la invitación al Evento le informamos que tiene carácter personal y su contenido está dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios. Las acciones dirigidas a la reproducción, total o parcial, de su contenido, su alteración o su uso para otros fines, así como su reenvío a terceros no están permitidas sin el previo consentimiento de AbbVie. Las presentaciones y materiales que se difundan en el Evento están sujetas a derechos de propiedad intelectual por lo que su uso o reproducción requiere la previa autorización de AbbVie.

▽ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento. Ficha técnica de RINVOQ (upadacitinib) adjunta.

▼ 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. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib. RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidratado, equivalente a 30 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. **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. Espondilitis anquilosante. 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. **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 espondilitis anquilosante. La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante 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 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada. • Para los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día, puede ser apropiada una dosis de 30 mg una vez al día. • Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento. Para los pacientes a partir de 65 años, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Adolescentes (de 12 a 17 años). La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 30 kg es de 15 mg una vez al día. *Tratamientos tópicos concomitantes.* Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento. 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.	

Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada.* Para el tratamiento de la dermatitis atópica, no se recomiendan dosis superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años o más (ver sección 4.8). Los datos en pacientes de 75 años o más son limitados. *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. No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal. *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. 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 y espondilitis anquilosante de 0 a 18 años. 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.** **Medicamentos inmunosupresores.** La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK) no se ha evaluado en estudios 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 en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidérmico, 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. Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada a partir de 65 años, se debe tener precaución al tratar a esta población. **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 estudios 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 estudios 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 o inactivadas 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. **Neoplasias malignas.** El riesgo de neoplasias malignas, incluyendo linfoma, se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas, incluyendo linfoma. Los datos clínicos en la actualidad son limitados y los estudios a largo plazo están en curso. Se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos de upadacitinib. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con upadacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida distinta a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con upadacitinib en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. **Cáncer de piel no melanoma.** Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel. **Anomalías hematológicas.** Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l y una hemoglobina  $< 8$  g/dl en  $\leq 1$  % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l, RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l o una hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente (ver sección 4.2). **Riesgo cardiovascular.** Los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con upadacitinib, los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual. **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 lipídios 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 han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluyendo upadacitinib. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de TVP/EP. Los factores de riesgo que se deben tener en cuenta para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, pacientes sometidos a cirugía mayor, e inmovilización prolongada. Si se presentan manifestaciones clínicas de TVP/EP, se debe discontinuar el tratamiento con upadacitinib y los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y administrarse el tratamiento adecuado. **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 y claritromicina). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la  $C_{max}$  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 en tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. **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  $C_{max}$  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 de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 26% en el AUC y la  $C_{max}$  de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la  $C_{max}$  de rosvastatina 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  $C_{max}$  de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A ni para rosvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib. Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etilnisilradol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos con sus sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. **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.** La influencia de upadacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, 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 sanguínea (CPK) (8,6%), aumento de la alanina transaminasa (4,3%), bronquitis (3,9%), náuseas (3,5%), tos (2,2%), aumento de la aspartato transaminasa (2,2%) e hipercolesterolemia (2,2%). En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 2\%$  de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4%), acné (15,1%), herpes simple (8,4%), dolor de cabeza (6,3%), CPK elevada (5,5%), tos (3,2%), foliculitis (3,2%), dolor abdominal (2,9%), náuseas (2,7%), neutropenia (2,3%), pirexia (2,1%) y gripe (2,1%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4). El perfil de seguridad de upadacitinib con el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones. **Tabla de reacciones adversas.** El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los estudios 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 2 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ 15 mg en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica, o con RINVOQ 30 mg en ensayos clínicos de dermatitis atópica. Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

**Tabla 2. Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) <sup>a</sup>	Bronquitis <sup>a,b</sup> Herpes zóster Herpes simple <sup>a</sup> Foliculitis Gripe <sup>c</sup>	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia <sup>a</sup>	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal <sup>a</sup> Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné <sup>c</sup>	Urticaria <sup>c</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK sanguínea Aumento de la ALT <sup>b</sup> Aumento de la AST <sup>b</sup> Aumento de peso	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	

<sup>a</sup> Presentadas de forma agregada.

<sup>b</sup> En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes.

<sup>c</sup> En los ensayos clínicos de enfermedad reumática, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente.

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Artritis reumatoide. Infecciones.** En estudios 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 estudios 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 estudios clínicos de fase 3 (2.630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 paciente-años. En estudios 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 estudios 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 estudios clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 paciente-años. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo. **Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis).** En estudios 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 estudios 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 estudios clínicos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 paciente-años. La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 paciente-años. 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 estudios controlados con placebo con FAMES de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los estudios controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST  $\geq 3$  x LSN en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX. Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo. **Elevación de lípidos.** El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 2 y las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los estudios 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 estudios 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 estudios controlados con placebo con FAMES de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células/l en al menos una medición en el 1,1% y  $< 0,1\%$  de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los estudios 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 paciente-años y 1,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia. **Espondilitis anquilosante.** En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante 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 paciente-años, respectivamente. En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 paciente-años. **Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis).** En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg. La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves. **Anomalías analíticas.** Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ( $\geq 3$  x LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ( $> 5$  x LSN) y la neutropenia (RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica. En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16. **Pacientes de edad avanzada.** En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años o más, 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. **Población pediátrica.** Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3, de los cuales 167 se expusieron a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificar.mec.es](http://www.notificar.mec.es). **4.9 Sobre dosis.** En los estudios 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 estudios clínicos). En caso de sobre dosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollan 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 quinasa (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 hematopoiesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos. En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La dermatitis atópica está mediada por citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- $\gamma$ ) que transducen las señales a través de la vía JAK1. La inhibición de JAK1 con upadacitinib reduce la señalización de muchos mediadores que controlan los signos y síntomas de la dermatitis atópica, como las lesiones cutáneas eczematosas y el prurito. **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. **Eficacia clínica y seguridad. Artritis reumatoide.**

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluó en cinco estudios 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 3). Los pacientes de 18 años 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. Todos los estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta 5 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 los criterios de valoración cualitativos. En todos los estudios 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 3. Resumen de los Ensayos Clínicos**

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
SELECT-EARLY	Sin tratamiento previo con MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul> Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterio de valoración principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 24</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR)</li> <li>ACR50</li> <li>Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul> Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 14</li> <li>Remisión clínica (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Rigidez matutina</li> </ul>
SELECT-NEXT	RI-FAMEc <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul> FAMEc de base	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>Remisión clínica (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (CDAI)</li> <li>Rigidez matutina</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	RI-MTX <sup>d</sup> (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Placebo</li> <li>Adalimumab 40 mg</li> </ul> MTX de base	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterio de valoración principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR)</li> <li>ACR20</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en comparación con adalimumab</li> <li>Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Baja actividad de la enfermedad (CDAI)</li> <li>Rigidez matutina</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	RI-FAME <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul> FAMEe de base	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12</li> <li>ACR20</li> <li>Función física (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>

Abreviaturas: ACR20 (o 50) = mejoría  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$ ) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; PCR = Proteína C-reactiva; DAS28 = índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; mTSS = puntuación total de Sharp modificada; FAMEc = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional sintético; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; SF-36 PCS = Resumen del componente físico del Cuestionario de Salud (SF-36); CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad; FACIT-F = Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato, n = número aleatorizado

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

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

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

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

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

**Respuesta clínica. Remisión y baja actividad de la enfermedad.** En los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzó una baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR  $\leq 3,2$ ) y remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 4). 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. **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 4). 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 durante al menos 1 año. 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 4. Respuesta y remisión**

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

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$  o  $\geq 70\%$ ) 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; SDAI = Índice simple de actividad de la enfermedad; UPA = upadacitinib

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

<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>c</sup> SELECT-EARLY

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE

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

<sup>f</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

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

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

<sup>i</sup> p nominal  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con adalimumab

<sup>j</sup> p nominal  $\leq 0,05$  upadacitinib en comparación con adalimumab

<sup>k</sup> p nominal  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

<sup>l</sup> p nominal  $\leq 0,05$  upadacitinib en comparación con MTX

Nota: Datos a la Semana 48 procedentes del análisis sobre el Full Analysis Set (FAS) del grupo aleatorizado utilizando la imputación de los no respondedores

**Respuesta radiográfica.** Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular utilizando la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular, en las semanas 24/26 y la semana 48 en SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE. El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y en monoterapia en comparación con MTX en el SELECT-EARLY (Tabla 5). Los análisis de los índices de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS  $\leq 0$ ) fue significativamente mayor con upadacitinib 15 mg en ambos estudios.

**Tabla 5. Cambios radiográficos**

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT COMPARE RI-MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Índice de Sharp total modificado, cambio medio con respecto al inicio</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
Semana 48	1,0	0,03 <sup>a</sup>	1,7	0,3 <sup>a</sup>	0,4
<b>Proporción de pacientes sin progresión radiológica<sup>d</sup></b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Semana 48	74,3	89,9 <sup>a</sup>	74,1	86,4 <sup>a</sup>	87,9

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

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

<sup>b</sup> SELECT-EARLY

<sup>c</sup> SELECT-COMPARE

<sup>d</sup> Sin progresión definida como cambio en la mTSS  $\leq 0$

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

<sup>f</sup> p en comparaciones múltiples  $\leq 0,01$  upadacitinib en comparación con placebo o MTX

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

**Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud.** El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejoría significativamente mayor en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (ver Tabla 6).

**Tabla 6. Cambio medio desde el estado basal en HAQ-DI<sup>a,b</sup>**

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

Abreviaturas: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias.  
<sup>b</sup> Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0 = el mejor; 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, presión y otras actividades.  
<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND  
<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY  
<sup>e</sup> SELECT-EARLY  
<sup>f</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>g</sup> p en comparaciones múltiples ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>h</sup> p nominal ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX  
<sup>i</sup> p nominal ≤ 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 estudios 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 estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años 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, el criterio de valoración principal 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 período de extensión a largo plazo de hasta 5 años. SELECT PsA 2 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 642 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME biológico. Al inicio del estudio, 296 pacientes (46%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 222 pacientes (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 período 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 7). 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 todos los criterios de valoración principales y secundarios. 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 7: Respuesta clínica en SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2**

Grupo de tratamiento	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico			SELECT-PsA 2 RI-FAMEb	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>f</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	35 (28, 41) <sup>d,e</sup>	-	33 (24, 42) <sup>d,e</sup>		
Semana 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Semana 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
<b>ACR50, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Semana 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Semana 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
<b>ACR70, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Semana 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Semana 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
<b>MDA, % de pacientes (IC del 95%)</b>					
Semana 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Semana 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) <sup>g</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>g</sup>
Semana 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>Resolución de la entesitis (LEI = 0), % de pacientes (IC del 95%)<sup>h</sup></b>					
Semana 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)

Semana 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) <sup>g</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Semana 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>Resolución de la dactilitis (LDI = 0), % de pacientes (IC del 95%)<sup>h</sup></b>					
Semana 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Semana 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Semana 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
<b>PASI75, % de pacientes (IC del 95%)<sup>h</sup></b>					
Semana 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>g</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>g</sup>
Semana 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Semana 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
<b>PASI90, % de pacientes (IC del 95%)<sup>h</sup></b>					
Semana 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Semana 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Semana 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría ≥ 20% (o ≥ 50% o ≥ 70%) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MDA = actividad mínima de la enfermedad; PASI75 (o 90) = mejoría ≥ 75% (o ≥ 90%) en el Índice de gravedad y área de la psoriasis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.  
<sup>a</sup> En los pacientes con entesitis al inicio del estudio (n = 241, 270 y 265, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 144 y 133, respectivamente, para SELECT-PsA 2)  
<sup>b</sup> En los pacientes con dactilitis al inicio del estudio (n = 126, 136 y 127, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 64 y 55, respectivamente, para SELECT-PsA 2)  
<sup>c</sup> En los pacientes con ≥ 3% de superficie corporal con psoriasis al inicio del estudio (n = 211, 214 y 211, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 131 y 130, respectivamente, para SELECT-PsA 2)  
<sup>d</sup> Variable principal e p en comparaciones múltiples < 0,001 upadacitinib en comparación con placebo  
<sup>e</sup> p en comparaciones múltiples ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con adalimumab (ensayo de no inferioridad)

*Respuesta radiográfica.* En el estudio SELECT PsA 1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio con respecto al inicio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de disminución del espacio articular en la semana 24. El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a una mayor inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con el placebo en la semana 24 (Tabla 8). Las puntuaciones de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con las puntuaciones globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS ≤ 0,5) fue mayor con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo en la semana 24.

**Tabla 8: Cambios radiográficos en SELECT-PsA 1**

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

Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
<sup>a</sup> Todos los datos de placebo en la semana 56 se extrajeron mediante extrapolación lineal.  
<sup>b</sup> Sin progresión radiográfica definida como cambio en la mTSS ≤ 0,5  
<sup>c</sup> p en comparaciones múltiples ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo

*Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud.* En SELECT PsA 1, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física en la semana 12 con respecto al inicio según la evaluación mediante HAQ DI (-0,42 [IC del 95%: -0,47, -0,37]) en comparación con placebo (-0,14 [IC del 95%: -0,18, -0,09]); la mejoría en los pacientes tratados con adalimumab fue del -0,34 (IC del 95%: -0,38, -0,29). En SELECT-PsA 2, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en HAQ DI en la semana 12 con respecto al inicio (-0,30 [IC del 95%: -0,37, -0,24]) en comparación con placebo (-0,10 [IC del 95%: -0,16, -0,03]). La mejoría en la función física se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario 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. *Espondilitis anquilosante.* La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes de 18 años o más con espondilitis anquilosante activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor de espalda ≥ 4. El estudio incluyó una extensión a largo plazo de hasta 2 años. SELECT AXIS 1 fue un ensayo clínico de 14 semanas de duración realizado en 187 pacientes con espondilitis anquilosante con una respuesta inadecuada a al menos dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (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. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta en la Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiliartritis 40 (ASAS40) en la semana 14. *Respuesta clínica.* En el estudio SELECT AXIS 1, 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 9). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento en la semana 2 y la respuesta se mantuvo hasta la semana 64. 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 de espalda, 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 y PCR de alta sensibilidad inicial.

**Tabla 9: Respuesta clínica en SELECT-AXIS 1**

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
<b>ASAS40, % de pacientes (IC del 95%)<sup>a</sup></b>		
Semana 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)		
	26,1 (12,6, 39,5) <sup>b,c</sup>	
<b>ASAS20, % de pacientes (IC del 95%)<sup>a</sup></b>		
Semana 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) <sup>e</sup>
<b>Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) <sup>e</sup>
<b>BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) <sup>d</sup>
<b>Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)</b>		
Semana 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) <sup>c</sup>
<b>Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	0	16,1 (8,7, 23,6) <sup>e</sup>
<b>Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)<sup>f</sup></b>		
Semana 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) <sup>e</sup>
<b>Mejoría principal ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)</b>		
Semana 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) <sup>e</sup>
Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría ≥ 20% (o ≥ 40%) según la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondiloartritis; ASDAS-PCR = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante para la proteína C reactiva; BASDAI = índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath; PBO = placebo; UPA = upadacitinib <sup>a</sup> Una respuesta ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría ≥ 20% (≥ 40%) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de ≥ 1 (≥ 2) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor de espalda total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento ≥ 20% y ≥ 1 unidad para ASAS20 o empeoramiento de > 0 unidades para ASAS40). <sup>b</sup> variable principal <sup>c</sup> multiplicidad controlada p ≤ 0,001 upadacitinib vs placebo <sup>d</sup> multiplicidad controlada p ≤ 0,01 upadacitinib vs placebo <sup>e</sup> comparación no controlada por multiplicidad <sup>f</sup> análisis post-hoc, 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. 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.		

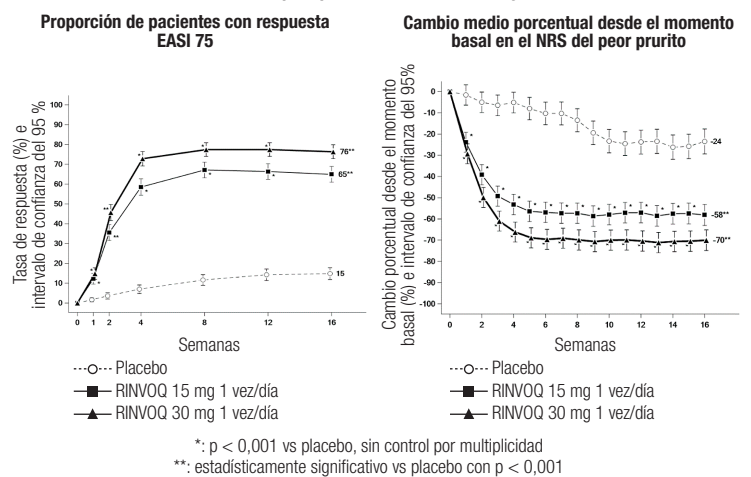
**Respuesta de la función física.** Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante BASFI en la semana 14. **Medida objetiva de la inflamación.** Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación SPARCC con respecto al inicio para la columna vertebral. En 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. **Dermatitis atópica.** La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg y 30 mg una vez al día se evaluó en tres estudios multicéntricos de fase 3, aleatorizados, doble ciego (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 y AD UP) en un total de 2 584 pacientes (a partir de 12 años). Se evaluó upadacitinib en 344 pacientes adolescentes y 2 240 adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave no controlada adecuadamente con medicación tópica. Al inicio del estudio, los pacientes tenían que presentar: una puntuación ≥ 3 en la escala de Evaluación Global del Investigador 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 liquisificación en 4 zonas diferentes del cuerpo), una afectación mínima de la superficie corporal (SC) ≥ 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 10). 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 10: 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
Grupo de tratamiento									
Número de sujetos aleatorizados	281	281	285	278	276	282	304	300	297

Criterios de evaluación en la semana 16, % de respondedores (IC del 95%)									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (variable co-primaria)	8 (5,12)	48 <sup>d</sup> (42,54)	62 <sup>d</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>d</sup> (33,45)	52 <sup>d</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>d</sup> (34,45)	59 <sup>d</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (variable coprimaria)	16 (12,21)	70 <sup>d</sup> (64,75)	80 <sup>d</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>d</sup> (54,66)	73 <sup>d</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>d</sup> (59,70)	77 <sup>d</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>d</sup> (47,59)	66 <sup>d</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>d</sup> (37,48)	58 <sup>d</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>d</sup> (37,48)	63 <sup>d</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>d</sup> (12,21)	27 <sup>d</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>d</sup> (10,18)	19 <sup>d</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>d</sup> (8,16)	23 <sup>d</sup> (18,27)
NRS del prurito <sup>c</sup> (mejoría de ≥ 4 puntos)	12 (8,16)	52 <sup>d</sup> (46,58)	60 <sup>d</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>d</sup> (36,48)	60 <sup>d</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>d</sup> (46,58)	64 <sup>d</sup> (58,69)
Criterios de evaluación iniciales, % de respondedores (IC del 95%)									
EASI 75 <sup>a</sup> (Semana 2)	4 (1,6)	38 <sup>d</sup> (32,44)	47 <sup>d</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>d</sup> (27,39)	44 <sup>d</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>d</sup> (26,36)	44 <sup>d</sup> (38,50)
NRS del prurito (mejoría de ≥ 4 puntos en la semana 1) <sup>c,f</sup>	0 (0,1)	15 <sup>d</sup> (11,19)	20 <sup>d</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>d</sup> (4,11)	16 <sup>d</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>d</sup> (8,16)	19 <sup>d</sup> (15,24)
Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Los pacientes que recibieron tratamiento de rescate, o de los que faltan datos, se imputaron como no respondedores. El número y porcentaje de pacientes que fueron imputados como no respondedores para EASI 75 y vIGA-AD 0/1 en la semana 16 debido al uso de tratamiento de rescate en los grupos de placebo, upadacitinib 15 mg y upadacitinib 30 mg, respectivamente, fueron 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) en MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) en MEASURE UP 2, y 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) en AD UP. <sup>a</sup> Basado en el número de sujetos aleatorizados. <sup>b</sup> Respondedor se definió como un paciente con una puntuación vIGA-AD de 0 o 1 ("aclaramiento total de la piel" o "aclaramiento casi total de la piel") con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0 a 4. <sup>c</sup> Resultados mostrados en una subpoblación de pacientes aptos para la evaluación (pacientes con puntuación basal NRS del prurito ≥ 4). <sup>d</sup> Estadísticamente significativo vs placebo con p < 0,001. <sup>e</sup> p < 0,001 vs placebo, sin control por multiplicidad. <sup>f</sup> Se observaron mejorías estadísticamente significativas vs placebo tan pronto como 1 día después del inicio de upadacitinib 30 mg y 2 días tras el inicio de upadacitinib 15 mg en MEASURE UP 1 y 2.									

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



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 11: 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) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS Sueño (mejoría de ≥ 12 puntos) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
Ansiedad en escala HADS < 8 y depresión en escala HADS < 8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)

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

**Población pediátrica.** En los tres estudios de fase 3 se aleatorizó a un total de 344 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave para recibir 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) de 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 12: 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 + CET	UPA 15 mg + CET
Número de pacientes adolescentes aleatorizados	40	42	36	33	40	39
<b>% de respondedores (IC del 95%)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS del prurito <sup>c</sup> (mejoría de ≥ 4 puntos)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)

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

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados 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) y dermatitis atópica (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<sub>max</sub> 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 en un 29% y de C<sub>max</sub> en un 39%). En los ensayos clínicos, upadacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2). In vitro, upadacitinib es un sustrato para los transportadores de salida P-gp y BCRP. **Distribución.** Upadacitinib se une a proteínas plasmáticas en un 52%. Upadacitinib se divide de forma similar entre los componentes celulares de la sangre y del plasma, como indica el cociente sangre y plasma de 1,0. **Metabolismo.** El metabolismo de upadacitinib está mediado por CYP3A4 con una posible contribución menor del CYP2D6. La actividad farmacológica de upadacitinib se atribuye a la molécula original. En un estudio con radiomarcadores en seres humanos, upadacitinib inalterado representó el 79% de la radiactividad plasmática total, mientras que el metabolito principal (producto de monooxidación seguida de glucuronidación) representó el 13% de la radiactividad plasmática total. No se han identificado metabolitos activos para upadacitinib. **Eliminación.** Tras la administración de una sola dosis de solución de liberación inmediata de upadacitinib-<sup>14</sup>C, upadacitinib se eliminó de forma predominante como sustancia original inalterada en orina (24%) y en heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó en forma de metabolitos. La semivida de eliminación terminal media de upadacitinib osciló desde 9 a 14 horas. **Poblaciones especiales.** **Insuficiencia renal.** El AUC de upadacitinib fue un 18%, 33% y 44% mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada de entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. La C<sub>max</sub> de upadacitinib fue similar en los sujetos con una función renal normal o alterada. La insuficiencia renal leve o moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib tras la administración de las pautas posológicas de 15 mg o 30 mg una vez al día. La dosis recomendada en pacientes

con insuficiencia renal grave es de 15 mg una vez al día. **Insuficiencia hepática.** La insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) y moderada (Child Pugh B) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib. El AUC de upadacitinib fue un 28% y un 24% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. La C<sub>max</sub> de upadacitinib no cambió en los pacientes con insuficiencia hepática leve y fue un 43% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Upadacitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). **Población pediátrica.** No se ha evaluado todavía la farmacocinética de upadacitinib en pacientes pediátricos con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (ver sección 4.2). La farmacocinética y concentraciones en estado estacionario de upadacitinib son similares en adultos y adolescentes de 12 a 17 años 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) 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, espondilitis anquilosante y dermatitis atópica. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos 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, y 2 y 5 veces la dosis clínica de 30 mg en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, respectivamente, upadacitinib no resultó carcinógeno. En un estudio de carcinógenesis de 26 semanas en ratones transgénicos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic, upadacitinib no fue carcinógeno. 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 21 y 43 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 30 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 11 veces superiores a la exposición clínica en la DMRH de 30 mg (según el AUC). En estudios de desarrollo embrionofetal 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 y 0,8 veces la exposición clínica (según el AUC) a las dosis de 15 y 30 mg (DMRH), respectivamente. En conejos se observó un aumento de la incidencia de malformaciones cardiovasculares a 15 y 7,6 veces la exposición clínica a las dosis de 15 y 30 mg (según el AUC), respectivamente. No se observó ninguna toxicidad en el desarrollo a aproximadamente 0,15 veces (ratas) y a una exposición similar en conejos a las exposiciones a la DMRH de 30 mg. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas, la administración oral de upadacitinib a exposiciones de aproximadamente 1,4 veces la DMRH de 30 mg no produjo efectos sobre la madre, en el parto, la lactancia o en el comportamiento materno, ni tampoco hubo efectos sobre su descendencia. 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. La administración de upadacitinib a ratas Sprague-Dawley jóvenes (de 15 a 63 días posteriores al parto) dio lugar a exposiciones y efectos farmacológicos sobre el sistema linfático similares a los observados en ratas adultas. No se observaron resultados adversos en ratas jóvenes a exposiciones (AUC) de aproximadamente 9,4 y 4,8 veces las exposiciones a las dosis clínicas de 15 mg y 30 mg, respectivamente (según las exposiciones en pacientes adultos con AR). **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes.** Contenido del comprimido: Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Manitol, Ácido tartárico, Sílice, coloidal anhidro, Estearato de magnesio. **Cubierta pelicular:** Alcohol polivinílico, Macrogol, Talco, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro negro (E172) (solo en el comprimido de 15 mg), Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período 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. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blíster o frasco original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada. Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada, o envases múltiples con 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28). Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada. Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada. Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada. Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada. Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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/1/19/1404/006. **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:** 08/2021. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y FINANCIACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO:** Rinvog 15 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos. C.N.727711.8; PVL 940,80 € / PVL-IVA 978,43 €. Rinvog 30 mg comprimidos de liberación prolongada, 28 comprimidos. C.N. 731564.3. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.  
 \*Las indicaciones de Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Dermatitis Atópica están pendientes de decisión sobre su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. FT\_P\_RNQ\_06\_Sep21.