

# RINVOQ® (upadacitinib) comprimidos de liberación prolongada, para administración por vía oral

## Venta bajo receta médica únicamente

### ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar RINVOQ de forma segura y eficaz. Consulte la información completa sobre la prescripción de RINVOQ.

RINVOQ® (upadacitinib) comprimidos de liberación prolongada, para administración por vía oral

Aprobación inicial en EE. UU.: 2019

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS IMPORTANTES (MACE) y TROMBOSIS**

Consulte en la Información completa sobre la prescripción el recuadro de advertencia completo.

- Mayor riesgo de infecciones graves bacterianas, micóticas, virales y oportunistas causantes de hospitalización o la muerte, incluida tuberculosis (TB). Si se produce una infección grave, interrumpa el tratamiento con RINVOQ hasta que la infección esté controlada. Haga pruebas de TB latente antes y durante el tratamiento; trate la TB latente antes del uso. Durante el tratamiento, vigile la posible aparición de TB activa en todos los pacientes, incluso en aquellos que hayan tenido una prueba de TB latente negativa inicial. (5.1)
- Mayor tasa de mortalidad por cualquier causa, incluida la muerte cardiovascular súbita con otro inhibidor de las cinasas Jano (JAK) que con los bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con artritis reumatoide (AR). (5.2)
- Se han producido neoplasias malignas en pacientes tratados con RINVOQ. Mayor tasa de linfomas y cánceres de pulmón con otro inhibidor de las JAK que con bloqueantes del TNF en pacientes con AR. (5.3)
- Mayor tasa de MACE (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) con otro inhibidor de las JAK que con bloqueantes del TNF en pacientes con AR. (5.4)
- Se ha producido trombosis en pacientes tratados con RINVOQ. Mayor incidencia de embolia pulmonar y trombosis arterial y venosa con otro inhibidor de las JAK que con bloqueantes del TNF. (5.5)

### CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.5)	5/2023
Posología y forma de administración (2.7, 2.10, 2.11)	5/2023
Advertencias y precauciones (5.7, 5.11)	5/2023
Advertencias y precauciones (5.1, 5.10)	11/2023

### INDICACIONES Y USO

RINVOQ es un inhibidor de las cinasas Jano (JAK) indicado para el tratamiento de lo siguiente:

- Adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF. (1.1)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.1)

- Adultos con artritis psoriásica activa que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF. (1.2)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.2)

- Adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave y cuya enfermedad no responde al tratamiento y no está bien controlada con otros medicamentos sistémicos, como los biológicos, o cuando se desaconseja el uso de dichos tratamientos. (1.3)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, inmunomoduladores biológicos u otros inmunodepresores. (1.3)

- Adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF. (1.4)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, productos biológicos para la colitis ulcerosa o con inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.4)

- Adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF. (1.5)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, productos biológicos para la enfermedad de Crohn o con inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.5)

- Adultos con espondilitis anquilosante activa que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF. (1.6)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.6)

- Adultos con espondiloartrosis axial no radiográfica activa que presenten signos objetivos de inflamación y hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos bloqueantes del TNF. (1.7)

#### Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.7)

### — POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN —

- Antes del tratamiento, actualice las vacunas y considere hacer evaluaciones de tuberculosis activa y latente, hepatitis viral, función hepática y embarazo (2.1)
- Evite iniciar el tratamiento con RINVOQ o interrúmpalo si la cifra absoluta de linfocitos es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o si la concentración de hemoglobina es inferior a 8 g/dl. (2.1, 2.12)

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica

- La dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. (2.3, 2.4, 2.8, 2.9)

#### Dermatitis atópica

- *Pacientes pediátricos mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg y adultos menores de 65 años:* Inicie el tratamiento con 15 mg por vía oral una vez al día. Si no se logra una respuesta adecuada, considere aumentar la dosis a 30 mg por vía oral una vez al día. (2.5)
- *Adultos mayores de 65 años:* La dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. (2.5)
- *Disfunción renal grave:* La dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. (2.10)

#### Colitis ulcerosa

- *Adultos:* La dosis de inducción recomendada es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. La dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Podría considerarse una dosis de mantenimiento de 30 mg una vez al día para los pacientes con enfermedad grave, extensa o que no responde al tratamiento. Suspense la administración de RINVOQ si no se logra una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg. Use la mínima dosis eficaz necesaria para mantener la respuesta. (2.6)
- Consulte la Información completa sobre la prescripción para conocer la posología recomendada para pacientes con disfunción renal o disfunción hepática, así como las modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas. (2.10, 2.11)

#### Enfermedad de Crohn

- *Adultos:* La dosis de inducción recomendada es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. La dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Podría considerarse una dosis de mantenimiento de 30 mg una vez al día para los pacientes con enfermedad grave, extensa o que no responde al tratamiento. Suspense la administración de RINVOQ si no se logra una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg. Use la mínima dosis eficaz necesaria para mantener la respuesta. (2.7)
- Consulte la Información completa sobre la prescripción para conocer la posología recomendada para pacientes con disfunción renal o disfunción hepática, así como las modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas. (2.10, 2.11)

### — FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES —

Comprimidos de liberación prolongada: 15 mg, 30 mg, y 45 mg (3)

### — CONTRAINDICACIONES —

Hipersensibilidad conocida al upadacitinib o a cualquiera de los excipientes de RINVOQ. (4, 5.6).

### — ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES —

- Infecciones graves: Evite la administración a pacientes con infecciones graves activas, incluidas infecciones localizadas. (5.1)

- **Hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia). Suspenda la administración si se produce una reacción grave de hipersensibilidad. (5.6)
- **Perforaciones gastrointestinales (GI):** Vigile a los pacientes en riesgo de perforaciones GI y evalúe sin demora a aquellos que presenten síntomas. (5.7)
- **Anomalías analíticas:** Se recomienda la vigilancia debido a posibles alteraciones de las cifras de linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, enzimas hepáticas y lípidos. (5.8)
- **Toxicidad embrionaria-fetal:** Los estudios con animales indican que puede causar daño fetal. Advierta a las pacientes con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto e indíqueles que usen un método anticonceptivo eficaz. (5.9, 8.1, 8.3)
- **Vacunaciones:** Evite la administración junto con vacunas elaboradas con microbios vivos. (5.10)
- **Residuo de medicación en heces:** Observado en la producción de heces u ostomía en pacientes con tiempos de tránsito GI acortados. Monitoree clínicamente a los pacientes y considere un tratamiento alternativo si la respuesta terapéutica es inadecuada. (5.11)

## REACCIONES ADVERSAS

- **Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica:** Las reacciones adversas ( $\geq 1\%$ ) fueron: infecciones de las vías respiratorias superiores, herpes zóster, herpes simple, bronquitis, náuseas, tos, pirexia, acné y dolor de cabeza. (6.1)
- **Dermatitis atópica:** Las reacciones adversas ( $\geq 1\%$ ) son: infecciones de las vías respiratorias superiores, acné, herpes simple, dolor de cabeza, aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre, tos, hipersensibilidad, foliculitis, náuseas, dolor abdominal, pirexia, aumento de peso, herpes zóster, gripe, agotamiento, neutropenia, mialgia y enfermedad pseudogripal. (6.1)
- **Colitis ulcerosa:** Las reacciones adversas ( $\geq 5\%$ ) informadas durante la inducción o el mantenimiento son: infecciones de las vías respiratorias superiores, aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre, acné, neutropenia, elevación de las enzimas hepáticas y sarpullido. (6.1)
- **Enfermedad de Crohn:** Las reacciones adversas ( $\geq 5\%$ ) informadas durante la inducción o el mantenimiento son las siguientes: infecciones de las vías respiratorias superiores, anemia, pirexia, acné, herpes zóster y dolor de cabeza. (6.1)

**Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** Consulte la Información completa sobre la prescripción para obtener más información sobre las modificaciones posológicas para pacientes con dermatitis atópica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. (2.11, 7.1)
- **Inductores potentes del CYP3A4:** No se recomienda la administración simultánea de RINVOQ e inductores potentes del CYP3A4. (7.2)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** Recomiende no amamantar. (8.2)
- **Disfunción hepática:** No se recomienda administrar RINVOQ en pacientes con disfunción hepática grave. (8.7)

**Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.**

**Revisado: 11/2023**

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS IMPORTANTES Y TROMBOSIS**

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Artritis reumatoide
- 1.2 Artritis psoriásica
- 1.3 Dermatitis atópica
- 1.4 Colitis ulcerosa
- 1.5 Enfermedad de Crohn
- 1.6 Espondilitis anquilosante
- 1.7 Espondiloartrosis axial no radiográfica

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones y vacunas recomendadas antes de iniciar el tratamiento
- 2.2 Instrucciones importantes de administración
- 2.3 Posología recomendada para la artritis reumatoide
- 2.4 Posología recomendada para la artritis psoriásica
- 2.5 Posología recomendada para la dermatitis atópica
- 2.6 Posología recomendada para la colitis ulcerosa

- 2.7 Dosis recomendada en la enfermedad de Crohn
- 2.8 Posología recomendada para la espondilitis anquilosante
- 2.9 Posología recomendada para la espondiloartrosis axial no radiográfica
- 2.10 Posología recomendada para pacientes con disfunción renal o disfunción hepática
- 2.11 Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas
- 2.12 Interrupción de la administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Mortalidad
- 5.3 Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos
- 5.4 Eventos cardiovasculares adversos importantes
- 5.5 Trombosis
- 5.6 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.7 Perforaciones gastrointestinales
- 5.8 Anomalías analíticas
- 5.9 Toxicidad embrionaria-fetal
- 5.10 Vacunaciones
- 5.11 Residuo de medicación en heces

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inhibidores potentes del CYP3A4
- 7.2 Inductores potentes del CYP3A4

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción renal
- 8.7 Disfunción hepática

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Artritis reumatoide
- 14.2 Artritis psoriásica
- 14.3 Dermatitis atópica
- 14.4 Colitis ulcerosa
- 14.5 Enfermedad de Crohn
- 14.6 Espondilitis anquilosante
- 14.7 Espondiloartrosis axial no radiográfica

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No figuran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre la prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

**ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS IMPORTANTES Y TROMBOSIS**

### INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con RINVOQ corren un mayor riesgo de contraer infecciones graves que podrían dar lugar a una hospitalización o a la muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1)]. La mayoría de los pacientes que contrajeron estas infecciones estaban tomando inmunodepresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección grave, interrumpa el tratamiento con RINVOQ hasta que la infección esté controlada.

Dentro de las infecciones notificadas se incluye lo siguiente:

- Tuberculosis activa, que podría manifestarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Evalúe a los pacientes para detectar tuberculosis latente antes de iniciar la administración de RINVOQ y durante el tratamiento. Debe considerarse la posibilidad de tratar una infección latente antes del uso de RINVOQ.
- Infecciones micóticas invasivas, como criptococosis y neumocistosis.
- Infecciones bacterianas y virales, como herpes zóster, y otras infecciones causadas por patógenos oportunistas.

Sopese cuidadosamente los riesgos y las ventajas del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes.

Vigile estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes con resultado negativo en la prueba de infección por tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

#### MORTALIDAD

En un estudio aleatorizado de gran tamaño sobre seguridad posterior a la comercialización en pacientes con artritis reumatoide (AR) mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular en el que se comparó otro inhibidor de las cinasas Jano (JAK) con bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF), se observó una tasa más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida la muerte cardiovascular súbita, con el inhibidor de las JAK [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

#### NEOPLASIAS MALIGNAS

Se ha observado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con RINVOQ. En los pacientes con AR tratados con otro inhibidor de las JAK, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanocítico, CPNM) en comparación con bloqueantes del TNF. Los pacientes que son fumadores o exfumadores corren un riesgo aún mayor [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

#### EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS IMPORTANTES

En pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con otro inhibidor de las JAK, se observó una tasa más alta de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) que con bloqueantes del TNF. Los pacientes que son fumadores o exfumadores corren un riesgo aún mayor. Suspenda la administración de RINVOQ en pacientes que hayan tenido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

#### TROMBOSIS

En pacientes tratados con inhibidores de las JAK por enfermedades inflamatorias se han producido casos de trombosis, incluidas trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial. Muchos de estos efectos adversos fueron graves, y algunos fueron mortales. En pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con otro inhibidor de las JAK, se observó una tasa más alta de trombosis que con bloqueantes del TNF. Evite usar RINVOQ con pacientes en riesgo. Suspenda la administración de RINVOQ y evalúe sin demora a los pacientes que tengan síntomas de trombosis [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Artritis reumatoide

RINVOQ® está indicado como tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### 1.2 Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado como tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### 1.3 Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave que no responde al tratamiento y cuya enfermedad no está bien controlada con otros medicamentos sistémicos, como los biológicos, o cuando se desaconseja el uso de dichos tratamientos.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, inmunomoduladores biológicos u otros inmunodepresores.

### 1.4 Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado como tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa

activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, productos biológicos para la colitis ulcerosa o con inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### 1.5 Enfermedad de Crohn

RINVOQ está indicado como tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, productos biológicos para la enfermedad de Crohn o con inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### 1.6 Espondilitis anquilosante

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

### 1.7 Espondiloartrosis axial no radiográfica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartrosis axial no radiográfica activa que presenten signos objetivos de inflamación y hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos bloqueantes del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

## 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Evaluaciones y vacunas recomendadas antes de iniciar el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ, considere realizar las evaluaciones siguientes:

- Evaluación de infección por tuberculosis (TB) activa y latente. Si es positiva, trate la TB antes de administrar RINVOQ [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Detección de hepatitis viral según las pautas clínicas. No se recomienda iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Hemograma completo. No se recomienda iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes que tengan una cifra absoluta de linfocitos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, una cifra absoluta de neutrófilos inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o una concentración de hemoglobina inferior a 8 g/dl [consulte Posología y forma de administración (2.12) y Advertencias y precauciones (5.8)].
- Función hepática al inicio del tratamiento: No se recomienda iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes que tengan disfunción hepática grave (Child-Pugh C) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].
- Embarazo: Verifique si las mujeres con capacidad de procrear están embarazadas o no antes de comenzar el tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

Actualice las inmunizaciones según las pautas de inmunización vigentes [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

### 2.2 Instrucciones importantes de administración

- Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].
- Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no debe partirse, triturarse ni masticarse.

### 2.3 Posología recomendada para la artritis reumatoide

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

### 2.4 Posología recomendada para la artritis psoriásica

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

### 2.5 Posología recomendada para la dermatitis atópica

Pacientes pediátricos mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg y adultos menores de 65 años

Inicie el tratamiento con 15 mg una vez al día. Si no se logra una respuesta adecuada, considere aumentar la dosis a 30 mg una vez al día. Suspenda la administración de RINVOQ si no se logra una respuesta adecuada con la dosis de 30 mg. Use la mínima dosis eficaz necesaria para mantener la respuesta.

Adultos mayores de 65 años

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



## 2.6 Posología recomendada para la colitis ulcerosa

### Pacientes adultos: Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas.

### Pacientes adultos: Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. Podría considerarse una dosis de 30 mg una vez al día para los pacientes con enfermedad grave, prolongada o que no responde al tratamiento. Suspenda la administración de RINVOQ si no se logra una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg. Use la mínima dosis eficaz necesaria para mantener la respuesta.

## 2.7 Dosis recomendada en la enfermedad de Crohn

### Pacientes adultos: Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas.

### Pacientes adultos: Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. Podría considerarse una dosis de 30 mg una vez al día para los pacientes con enfermedad grave, prolongada o que no responde al tratamiento. Suspenda la administración de RINVOQ si no se logra una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg. Use la mínima dosis eficaz necesaria para mantener la respuesta.

## 2.8 Posología recomendada para la espondilitis anquilosante

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

## 2.9 Posología recomendada para la espondiloartrosis axial no radiográfica

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

## 2.10 Posología recomendada para pacientes con disfunción renal o disfunción hepática

### Disfunción renal

*Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica:*

- No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve, moderada o grave.

### Dermatitis atópica:

- En el caso de pacientes con disfunción renal grave [filtración glomerular estimada (eGFR) de 15 a < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>], la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- No se recomienda el uso de RINVOQ en pacientes con nefropatía terminal (eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

### Colitis ulcerosa:

- Para los pacientes con disfunción renal grave (eGFR 15 a < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la dosis recomendada es la siguiente:
  - Inducción: 30 mg una vez al día durante 8 semanas
  - Mantenimiento: 15 mg una vez al día
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- No se recomienda el uso de RINVOQ en pacientes con nefropatía terminal (eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

### Enfermedad de Crohn:

- Para los pacientes con disfunción renal grave (eGFR 15 a < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la dosis recomendada es la siguiente:
  - Inducción: 30 mg una vez al día durante 12 semanas
  - Mantenimiento: 15 mg una vez al día
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- No se recomienda el uso de RINVOQ en pacientes con nefropatía terminal (eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

### Disfunción hepática

No se recomienda administrar RINVOQ a pacientes que tengan disfunción hepática grave (Child-Pugh C) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

*Artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

### Colitis ulcerosa:

Para pacientes con disfunción hepática de leve a moderada (Child-Pugh A o B), la dosis recomendada es la siguiente:

- Inducción: 30 mg una vez al día durante 8 semanas
- Mantenimiento: 15 mg una vez al día

### Enfermedad de Crohn:

Para pacientes con disfunción hepática de leve a moderada (Child-Pugh A o B), la dosis recomendada es la siguiente:

- Inducción: 30 mg una vez al día durante 12 semanas
- Mantenimiento: 15 mg una vez al día

## 2.11 Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas

*Artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica*

La dosis recomendada en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 es de 15 mg una vez al día [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

### Colitis ulcerosa

Dosis recomendada en pacientes que tienen colitis ulcerosa y reciben inhibidores potentes del CYP3A4 [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)]:

- Inducción: 30 mg una vez al día durante 8 semanas
- Mantenimiento: 15 mg una vez al día

### Enfermedad de Crohn

Dosis recomendada en pacientes que tienen la enfermedad de Crohn y reciben inhibidores potentes del CYP3A4 [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)]:

- Inducción: 30 mg una vez al día durante 12 semanas
- Mantenimiento: 15 mg una vez al día

## 2.12 Interrupción de la administración

### Infecciones

Si un paciente contrae una infección grave, incluso una infección oportunista grave, interrumpa el tratamiento con RINVOQ hasta que la infección esté controlada [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

### Anomalías analíticas

Puede que sea necesario interrumpir la administración para abordar anomalías analíticas según se describe en la Tabla 1 [consulte *Advertencias y precauciones* (5.8)].

**Tabla 1: Interrupciones recomendadas de la administración en caso de anomalías analíticas**

Parámetro analítico	Medida a tomar
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN)	Si la CAN es inferior a 1000 células/mm <sup>3</sup> , interrumpa el tratamiento; podrá reiniciarlo una vez que la CAN vuelva a ser superior a este valor
Cifra absoluta de linfocitos (CAL)	Si la CAL es inferior a 500 células/mm <sup>3</sup> , interrumpa el tratamiento; podrá reiniciarlo una vez que la CAL vuelva a ser superior a este valor
Hemoglobina (Hb)	Si la Hb es inferior a 8 g/dl, interrumpa el tratamiento; podrá reiniciarlo una vez que la Hb vuelva a ser superior a este valor
Transaminasas hepáticas	Si se sospecha lesión hepática medicamentosa, interrumpa el tratamiento hasta que se descarte este diagnóstico.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de liberación prolongada:

- 15 mg: oblongos biconvexos y de color morado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a15" en una cara.
- 30 mg: oblongos biconvexos y de color rojo; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a30" en una cara.
- 45 mg: oblongos biconvexos y de color amarillo a amarillo moteado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a45" en una cara.

## 4 CONTRAINDICACIONES

RINVOQ® (upadacitinib) está contraindicado en pacientes que tengan hipersensibilidad confirmada al upadacitinib o a cualquiera de sus excipientes [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Infecciones graves

Se han notificado casos de infecciones graves y, en ocasiones, mortales en pacientes tratados con RINVOQ. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con RINVOQ fueron neumonía y celulitis [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Entre las infecciones oportunistas notificadas con RINVOQ figuran tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis bucal/esofágica y criptococosis. Se observó una tasa más alta de infecciones graves con RINVOQ 30 mg en comparación con RINVOQ 15 mg.

Evite administrar RINVOQ en pacientes con infecciones graves activas, incluidas infecciones localizadas. Sopesé los riesgos y las ventajas antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes:

- que tengan una infección crónica o recurrente;

- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección grave u oportunista;
- que hayan vivido o viajado en regiones de tuberculosis endémica o micosis endémicas; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

Vigile estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Si un paciente contrae una infección grave u oportunista, interrumpa el tratamiento con RINVOQ.

Un paciente que presente una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ deberá someterse de inmediato a un estudio diagnóstico completo, adecuado para un paciente inmunodeprimido; se deberá instaurar un tratamiento antimicrobiano adecuado, vigilar estrechamente al paciente y, si este no responde a dicho tratamiento antimicrobiano, interrumpir RINVOQ. Podrá reiniciarse el tratamiento con RINVOQ una vez que la infección esté controlada.

#### Tuberculosis

Antes de administrar RINVOQ, evalúe a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) activa y latente. Los pacientes con TB latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacterianos antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ. No debe administrarse RINVOQ a pacientes que tengan TB activa. Considere administrar un tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes que tengan TB latente no tratada previamente o TB activa en quienes no se pueda comprobar si han recibido una tanda de tratamiento adecuado, y para pacientes que hayan dado negativo en la prueba de TB latente, pero que tengan factores de riesgo de infección por TB.

Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la TB para ayudar a decidir si es adecuado iniciar un tratamiento anti-TB para un paciente determinado.

Durante el tratamiento con RINVOQ, vigile a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes que hayan dado negativo en la prueba de TB latente antes de comenzar a recibirlo.

#### Reactivación viral

En los estudios clínicos de RINVOQ se notificaron casos de reactivación viral, como del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) y del virus de la hepatitis B [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes tratados con RINVOQ en Japón. Si un paciente contrae herpes zóster, considere la posibilidad de interrumpir temporalmente el tratamiento con RINVOQ hasta que el episodio se haya resuelto.

Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ y en su transcurso, deberán hacerse pruebas para detectar hepatitis virales y sus reactivaciones, en conformidad con las pautas clínicas. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que mostraron positividad para el anticuerpo contra la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que mostraron positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B. Sin embargo, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes inscritos en estudios de RINVOQ de fase 3. Si se detecta el ADN del virus de la hepatitis B durante el tratamiento con RINVOQ, debe consultarse con un hepatólogo.

### **5.2 Mortalidad**

En un estudio aleatorizado de gran tamaño sobre seguridad posterior a la comercialización de otro inhibidor de las JAK en pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una tasa más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida la muerte cardiovascular súbita, en los pacientes tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con los bloqueantes del TNF.

Considere los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar el tratamiento con RINVOQ.

### **5.3 Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos**

En estudios clínicos de RINVOQ se observaron casos de neoplasias malignas, incluidos linfomas [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

En un estudio aleatorizado de gran tamaño sobre seguridad posterior a la comercialización de otro inhibidor de las JAK en pacientes con AR, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas (excluido el CPNM) en pacientes tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con bloqueantes del TNF. Se observó una tasa más alta de linfomas en pacientes tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con bloqueantes del TNF. Se observó una tasa más alta de cánceres de pulmón en fumadores o exfumadores tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con bloqueantes del TNF. En este estudio, los fumadores o exfumadores corrían un riesgo aún mayor de presentar neoplasias malignas generales.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con RINVOQ, considere los beneficios y riesgos para cada paciente, particularmente en los que tengan un diagnóstico de neoplasia maligna (aparte de CPNM tratado con éxito), los que presenten una neoplasia maligna durante el tratamiento y los que sean fumadores o exfumadores.

#### Cáncer de piel no melanocítico

Se han notificado casos de CPNM en pacientes tratados con RINVOQ. Se

recomienda realizar exámenes periódicos de la piel en pacientes que corran un mayor riesgo de cáncer de piel.

Deberá limitarse la exposición a la luz solar y UV usando ropa protectora y filtro solar de amplio espectro.

### **5.4 Eventos cardiovasculares adversos importantes**

En un estudio aleatorizado de gran tamaño sobre seguridad posterior a la comercialización de otro inhibidor de las JAK en pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una tasa más alta de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con bloqueantes del TNF. Los pacientes que son fumadores o exfumadores corren un riesgo aún mayor.

Antes de iniciar o continuar el tratamiento con RINVOQ, considere los beneficios y riesgos para cada paciente, particularmente en pacientes que sean fumadores o exfumadores y los que tengan otros factores de riesgo cardiovascular. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de eventos cardiovasculares graves y de las medidas que deben tomar si se producen. Suspenda la administración de RINVOQ en pacientes que hayan tenido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

### **5.5 Trombosis**

En pacientes con enfermedades inflamatorias tratados con inhibidores de las JAK, como RINVOQ, se han producido casos de trombosis, incluidas trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y trombosis arterial. Muchos de estos efectos adversos fueron graves, y algunos fueron mortales.

En un estudio aleatorizado de gran tamaño sobre seguridad posterior a la comercialización de otro inhibidor de las JAK en pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron tasas más altas de trombosis general, TVP y EP en pacientes tratados con el inhibidor de las JAK que en los tratados con los bloqueantes del TNF.

Si se producen síntomas de trombosis, los pacientes deben suspender el tratamiento con RINVOQ, ser evaluados sin demora y recibir un tratamiento adecuado. Evite administrar RINVOQ en pacientes que puedan correr un mayor riesgo de trombosis.

### **5.6 Reacciones de hipersensibilidad**

En pacientes que recibían RINVOQ en estudios clínicos se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda la administración de RINVOQ e instaure el tratamiento correspondiente [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

### **5.7 Perforaciones gastrointestinales**

Se han informado perforaciones gastrointestinales en estudios clínicos con RINVOQ [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Vigile a los pacientes tratados con RINVOQ que podrían correr riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., que tengan antecedentes de diverticulitis o que tomen medicamentos concomitantes, incluidos los AINE o corticoesteroides). Evalúe sin demora a los pacientes que presenten dolor abdominal de nueva aparición para identificar pronto una perforación gastrointestinal.

### **5.8 Anomalías analíticas**

#### Neutropenia

El tratamiento con RINVOQ se asoció a un aumento de la incidencia de neutropenia (CAN inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>).

Evalúe la cifra de neutrófilos al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, de conformidad con la atención médica habitual del paciente. Evite iniciar el tratamiento con RINVOQ e interrúmpalo en pacientes con bajas cifras de neutrófilos (es decir, CAN inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.12)*].

#### Linfopenia

En los estudios clínicos con pacientes tratados con RINVOQ se notificaron casos de CAL inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>.

Evalúe la cifra de linfocitos al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, de conformidad con la atención médica habitual del paciente. No inicie el tratamiento con RINVOQ o interrúmpalo en pacientes con bajas cifras de linfocitos (es decir, CAL inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.12)*].

#### Anemia

En los estudios clínicos con pacientes tratados con RINVOQ se notificaron disminuciones de las concentraciones de hemoglobina a menos de 8 g/dl.

Evalúe la hemoglobina al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, en conformidad con la atención médica habitual del paciente. No inicie el tratamiento con RINVOQ o interrúmpalo en pacientes con bajas concentraciones de hemoglobina (es decir, inferior a 8 g/dl) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.12)*].

## Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos de los parámetros lipídicos, como el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Las elevaciones del colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Evalúe los parámetros lipídicos aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento y, de allí en adelante, de conformidad con las pautas clínicas para la hiperlipidemia. Dé la atención médica habitual del paciente en conformidad con las pautas clínicas para la hiperlipidemia.

### Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció al aumento de la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo.

Evalúe las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, de conformidad con la atención médica habitual del paciente. Se recomienda determinar sin demora la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática medicamentosa.

Si se observan aumentos en la ALT o la AST durante la atención médica habitual del paciente y se sospecha lesión hepática medicamentosa, deberá interrumpirse el tratamiento con RINVOQ hasta que se descarte este diagnóstico.

## 5.9 Toxicidad embrionaria-fetal

Los estudios con animales han mostrado que RINVOQ administrado a una mujer embarazada puede causar daño fetal. La administración de upadacitinib a ratas y conejos de laboratorio durante la organogénesis causó malformaciones fetales. Verifique si las pacientes con capacidad de procrear están embarazadas o no antes de iniciar el tratamiento. Advierta a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto e indíqueles que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RINVOQ y hasta 4 semanas después de finalizarlo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

## 5.10 Vacunaciones

Evite usar vacunas con virus vivos durante el tratamiento con RINVOQ o inmediatamente antes. Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ, se recomienda actualizar todas las vacunas de los pacientes, incluidas aquellas contra la varicela zóster o la profiláctica contra el herpes zóster, de conformidad con las pautas de vacunación vigentes.

## 5.11 Residuo de medicación en heces

Se han informado residuos de medicamentos en la producción de heces u ostomía en pacientes que toman RINVOQ. La mayoría de los informes describieron afecciones anatómicas (p. ej., ileostomía, colostomía, resección intestinal) o gastrointestinales funcionales con tiempos de tránsito gastrointestinal acortados. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se observan repetidamente residuos de medicamentos. Monitoree clínicamente a los pacientes y considere un tratamiento alternativo si hay una respuesta terapéutica inadecuada.

# 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes de este prospecto:

- Infecciones graves [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Mortalidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Eventos cardiovasculares adversos importantes [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Trombosis [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Perforaciones gastrointestinales [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Anomalías analíticas [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]

## 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en muy diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Reacciones adversas en pacientes con artritis reumatoide

En los estudios clínicos de fase 3 se trató con upadacitinib a un total de 3833 pacientes afectados de artritis reumatoide, de los cuales 2806 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Los pacientes podían avanzar o cambiar de placebo a RINVOQ 15 mg, o cambiar de comparador activo o placebo a RINVOQ de rescate a partir de la semana 12, según el diseño del ensayo.

Un total de 2630 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg; de estos, 1860 estuvieron expuestos durante al menos un año. En los ensayos RA-I, RA-II, RA-III y RA-V, 1213 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, 986 estuvieron expuestos durante al menos un año, y 1203 pacientes recibieron al menos una dosis de upadacitinib 30 mg, 946 estuvieron expuestos durante al menos un año.

**Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 1$  % o más de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ 15 mg en ensayos controlados con placebo**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg
	N = 1042 (%)	N = 1035 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (IVRS)*	9,5	13,5
Náuseas	2,2	3,5
Tos	1,0	2,2
Pirexia	0	1,2

\*La IVRS abarca: sinusitis aguda; laringitis; rinofaringitis; dolor orofaríngeo; faringitis; faringoamigdalitis; rinitis; sinusitis; amigdalitis, e infección viral de las vías respiratorias superiores

Otras reacciones adversas notificadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 12 inclusive fueron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye el herpes bucal) y candidiasis bucal.

En la sección Reacciones adversas específicas se presentan cuatro conjuntos de datos integrados:

Ensayos controlados con placebo: Se integraron los ensayos RA-III, RA-IV y RA-V para representar la seguridad por hasta 12/14 semanas inclusive para el placebo (n = 1042) y RINVOQ 15 mg (n = 1035). Se integraron los ensayos RA-III y RA-V para representar la seguridad por hasta 12 semanas inclusive para el placebo (n = 390), RINVOQ 15 mg (n = 385) y upadacitinib 30 mg (n = 384). El ensayo RA-IV no incluyó la dosis de 30 mg, por lo que los datos de seguridad para upadacitinib 30 mg se pueden comparar únicamente con las tasas para el placebo y RINVOQ 15 mg provenientes de los ensayos agrupados RA-III y RA-V.

Ensayos controlados con MTX: Se integraron los ensayos RA-I y RA-II para representar la seguridad por hasta 12/14 semanas inclusive para el MTX (n = 530), RINVOQ 15 mg (n = 534) y upadacitinib 30 mg (n = 529).

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se integraron los ensayos RA-I, II, III y V para representar la seguridad a largo plazo de RINVOQ 15 mg (n = 1213) y upadacitinib 30 mg (n = 1203).

Las tasas de incidencia ajustadas por exposición fueron ajustadas según el ensayo para todos los eventos adversos notificados en esta sección.

### *Reacciones adversas específicas*

#### Infecciones

Ensayos controlados con placebo: En RA-III, RA-IV y RA-V se notificaron infecciones en 218 pacientes (95.7 por 100 años-paciente) tratados con placebo, y 284 pacientes (127.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se notificaron infecciones en 99 pacientes (136.5 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 118 pacientes (164.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 126 pacientes (180.3 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Ensayos controlados con MTX: Se notificaron infecciones en 127 pacientes (119.5 por 100 años-paciente) tratados con MTX en monoterapia, 104 pacientes (91.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia, y 128 pacientes (115.1 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron infecciones en 615 pacientes (83.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 674 pacientes (99.7 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

#### Infecciones graves

Ensayos controlados con placebo: En RA-III, RA-IV y RA-V se notificaron infecciones graves en 6 pacientes (2.3 por 100 años-paciente) tratados con placebo y en 12 pacientes (4.6 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se notificaron infecciones graves en 1 paciente (1.2 por 100 años-paciente) tratado con placebo, en 2 pacientes (2.3 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 7 pacientes (8.2 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Ensayos controlados con MTX: Se notificaron infecciones graves en 2 pacientes (1.6 por 100 años-paciente) tratados con MTX en monoterapia, en 3 pacientes (2.4 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia y en 8 pacientes (6.4 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia.



Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron infecciones graves en 38 pacientes (3.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 59 pacientes (5.6 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron neumonía y celulitis.

#### Tuberculosis

Ensayos controlados con placebo y ensayos controlados con MTX: Durante el período controlado con placebo no se notificaron casos activos de tuberculosis en los grupos de placebo, RINVOQ 15 mg ni upadacitinib 30 mg. Durante el período controlado con MTX no se notificaron casos activos de tuberculosis en los grupos de MTX en monoterapia, RINVOQ 15 mg en monoterapia ni upadacitinib 30 mg en monoterapia.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificó tuberculosis activa en 2 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg. Se notificaron casos de tuberculosis extrapulmonar.

#### Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

Ensayos controlados con placebo: En RA-III, RA-IV y RA-V se notificaron infecciones oportunistas en 3 pacientes (1.2 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 5 pacientes (1.9 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se notificaron infecciones oportunistas en 1 paciente (1.2 por 100 años-paciente) tratado con placebo, 2 pacientes (2.3 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 6 pacientes (7.1 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Ensayos controlados con MTX: Se notificaron infecciones oportunistas en 1 paciente (0.8 por 100 años-paciente) tratado con MTX en monoterapia, 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia y 4 pacientes (3.2 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron infecciones oportunistas en 7 pacientes (0.6 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 15 pacientes (1.4 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

#### Neoplasias malignas

Ensayos controlados con placebo: En RA-III, RA-IV y RA-V se notificaron neoplasias malignas, excluido el CPNM, en 1 paciente (0.4 por 100 años-paciente) tratado con placebo y 1 paciente (0.4 por 100 años-paciente) tratado con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se notificaron neoplasias malignas, excluido el CPNM, en 0 pacientes tratados con placebo, 1 paciente (1.1 por 100 años-paciente) tratado con RINVOQ 15 mg y 3 pacientes (3.5 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Ensayos controlados con MTX: Se notificaron neoplasias malignas, excluido el CPNM, en 1 paciente (0.8 por 100 años-paciente) tratado con MTX en monoterapia, 3 pacientes (2.4 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia y 0 pacientes tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron neoplasias malignas, excluido el CPNM, en 13 pacientes (1.2 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 14 pacientes (1.3 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

#### Perforaciones gastrointestinales

Ensayos controlados con placebo: No se notificaron perforaciones gastrointestinales (según examen médico) en pacientes tratados con placebo, RINVOQ 15 mg ni upadacitinib 30 mg.

Ensayos controlados con MTX: No se notificaron perforaciones gastrointestinales en los grupos de MTX ni RINVOQ 15 mg hasta la semana 12/14 inclusive. Se observaron dos casos de perforaciones intestinales en el grupo de upadacitinib 30 mg.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron perforaciones gastrointestinales en 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg y 4 pacientes tratados con upadacitinib 30 mg.

#### Trombosis

Ensayos controlados con placebo: En RA-IV se observó trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en 1 paciente tratado con placebo y 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg. En RA-V, se observó trombosis venosa en 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg. No se observaron casos de trombosis venosa en RA-III. No se observaron casos de trombosis arterial hasta la semana 12/14.

Ensayos controlados con MTX: En RA-II se observó trombosis venosa en 0 pacientes tratados con MTX en monoterapia, 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg en monoterapia y 0 pacientes tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia hasta la semana 14 inclusive. En RA-II no se observaron casos de trombosis arterial hasta la semana 12/14. En RA-I se observó trombosis venosa en 1 paciente tratado con MTX, 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg hasta la semana 24. En RA-I se observó trombosis arterial en 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg hasta la semana 24.

Conjunto de datos de exposición durante 12 meses: Se notificaron eventos de trombosis venosa en 5 pacientes (0.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 4 pacientes (0.4 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg. Se notificaron eventos de trombosis arterial en 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en 2 pacientes (0.2 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

#### Anomalías analíticas

##### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo (RA-III, RA-IV y RA-V) con FARME de fondo por hasta 12/14 semanas, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la alanina-aminotransferasa (ALT) y la aspartato-aminotransferasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, y en 1.5 % y 0.7 % respectivamente de pacientes tratados con placebo. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la ALT y la AST  $\geq 3$  veces el LSN en el 0.8 % y el 1.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en el 1.0 % y el 0 % de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg y en el 1.3 % y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

En ensayos controlados con MTX por hasta 12/14 semanas, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la ALT y la AST  $\geq 3$  veces el LSN en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en el 1.7 % y el 1.3 % de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg y en el 1.9 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con MTX, respectivamente.

##### Elevaciones de lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció a aumentos relacionados con la dosis en el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol LDL. El upadacitinib también se asoció a aumentos en el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron sus valores máximos en la semana 8 y se mantuvieron estables de allí en adelante. A continuación se resumen las variaciones respecto al valor inicial de los parámetros lipídicos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y upadacitinib 30 mg, respectivamente, en ensayos controlados de hasta 12/14 semanas:

- La media del colesterol LDL aumentó en 14.81 mg/dl y 17.17 mg/dl.
- La media del colesterol HDL aumentó en 8.16 mg/dl y 9.01 mg/dl.
- La media del cociente LDL/HDL se mantuvo estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 13.55 mg/dl y 14.44 mg/dl.

##### Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

En ensayos de hasta 12/14 semanas (RA-III, RA-IV y RA-V) controlados con placebo con FARME de fondo se observaron aumentos relacionados con la dosis de los valores de creatina-fosfoquinasa (CPK). Se notificaron elevaciones de la CPK  $> 5$  veces el LSN durante 12/14 semanas en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones  $> 5$  veces el LSN fueron transitorias y no requirieron interrumpir el tratamiento. En RA-III y RA-V, se observaron elevaciones de CPK  $> 5$  veces el LSN en el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, en el 1.6 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en ninguno de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg.

##### Neutropenia

En ensayos de hasta 12/14 semanas controlados con placebo (RA-III, RA-IV y RA-V) con FARME de fondo, en al menos una determinación se produjeron disminuciones relacionadas con la dosis en las cifras de neutrófilos a menos de 1000 células/mm<sup>3</sup> en el 1.1 % y  $< 0.1$  % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se produjeron disminuciones en las cifras de neutrófilos a menos de 1000 células/mm<sup>3</sup> en el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, en el 1.3 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en el 2.4 % de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg. El tratamiento en los estudios clínicos se interrumpió si las cifras de CAN bajaban a menos de 1000 células/mm<sup>3</sup>.

##### Linfopenia

En ensayos de hasta 12/14 semanas controlados con placebo (RA-III, RA-IV y RA-V) con FARME de fondo, en al menos una determinación se produjeron disminuciones relacionadas con la dosis en las cifras de linfocitos a menos de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se produjeron disminuciones en las cifras de linfocitos a menos de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 0.5 % de los pacientes tratados con placebo, en el 0.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en el 2.4 % de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg.

##### Anemia

En ensayos de hasta 12/14 semanas controlados con placebo (RA-III, RA-IV y RA-V) con FARME de fondo, en al menos una determinación se produjeron disminuciones en la concentración de hemoglobina a menos de 8 g/l en  $< 0.1$  % de los pacientes de los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se observaron disminuciones en la concentración de hemoglobina a menos de 8 g/dl en el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo y en ningún paciente tratado con RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg.

### Reacciones adversas en pacientes con artritis psoriásica

En los estudios clínicos se trató con upadacitinib a un total de 1827 pacientes afectados de artritis psoriásica, lo que representa 1639.2 años-paciente de exposición; de estos, 722 estuvieron expuestos al upadacitinib durante al menos un año. En los dos ensayos de Fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg; de estos, 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes tratados con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg frente al placebo por hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg concordó con el observado en pacientes con artritis reumatoide. Durante el período controlado con placebo de 24 semanas, las frecuencias de herpes zóster y herpes simple fueron  $\geq 1\%$  (1.1 % y 1.4 % respectivamente) con RINVOQ 15 mg, y 0.8 % y 1.3 % respectivamente con el placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3 % y 3.9 %, respectivamente) que con el placebo (0.3 % y 2.7 %, respectivamente).

### Reacciones adversas en pacientes con dermatitis atópica

Se evaluó la seguridad de RINVOQ en tres ensayos multicéntricos aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados con placebo de fase 3 (AD-1, AD-2 y AD-3) y en uno de fase 2b (AD-4) en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave. La mayoría de los pacientes eran blancos (68%) y varones (57%). La media de edad era de 34 años (intervalo: de 12 a 75 años), y el 13% de los pacientes tenían de 12 a menos de 18 años. En estos 4 ensayos, 2612 pacientes recibieron tratamiento con RINVOQ 15 mg o 30 mg por vía oral una vez al día, con o sin corticosteroides tópicos (CET) concomitantes.

En los estudios clínicos de Fase 3 (AD-1, AD-2 y AD-3), un total de 1239 pacientes recibieron RINVOQ 15 mg, 791 estuvieron expuestos durante al menos un año y 1246 pacientes recibieron RINVOQ 30 mg, 826 estuvieron expuestos durante al menos un año.

En los ensayos AD-1, AD-2 y AD-4 se comparó la seguridad de RINVOQ en monoterapia con la del placebo hasta la semana 16 inclusive. En el ensayo AD-3 se comparó la seguridad de RINVOQ + CET con la del placebo + CET hasta la semana 16 inclusive.

#### Semanas 0 a 16 (ensayos AD-1 a AD-4)

En los ensayos de RINVOQ® (upadacitinib) con y sin CET (AD-1, 2, 3 y 4) hasta la semana 16 inclusive, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo fue del 2.3 %, 2.9 % y 3.8 %, respectivamente. En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 1 % en los grupos de RINVOQ 15 mg o 30 mg durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes con dermatitis atópica tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	N = 902 (%)	N = 899 (%)	N = 906 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (IVRS)*	17	23	25
Acné**	2	10	16
Herpes simple***	2	4	8
Dolor de cabeza	4	6	6
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	2	5	6
Tos	1	3	3
Hipersensibilidad****	2	2	3
Foliculitis	1	2	3
Náuseas	1	3	3
Dolor abdominal*****	1	3	2
Pirexia	1	2	2
Aumento de peso	1	2	2
Herpes zóster*****	1	2	2
Gripe	<1	2	2
Agotamiento	1	1	2
Neutropenia	<1	1	2
Mialgia	1	1	2
Enfermedad pseudogripal	1	1	2

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
	N = 902 (%)	N = 899 (%)	N = 906 (%)
* Incluye: laringitis, laringitis viral, rinofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores			
** Incluye: acné y dermatitis acneiforme			
*** Incluye: herpes genital, herpes simple genital, dermatitis herpética, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes bucal			
**** Incluye: reacción anafiláctica, choque anafiláctico, angioedema, dermatitis exfoliativa generalizada, hipersensibilidad al medicamento, edema palpebral, edema facial, hipersensibilidad, hinchazón periorbitaria, hinchazón faríngea, hinchazón facial, erupción cutánea tóxica, hipersensibilidad de tipo I, urticaria			
***** Incluye: dolor abdominal y dolor abdominal superior			
***** Incluye: herpes zóster y varicela			

Otras reacciones adversas notificadas en menos del 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg o 30 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 16 inclusive fueron anemia, candidiasis bucal, neumonía, cáncer de piel no melanocítico y el evento adverso de desprendimiento de retina.

El perfil de seguridad de RINVOQ hasta la semana 52 inclusive en general concordó con el observado a la semana 16.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con DA tratados con RINVOQ fue semejante al perfil de seguridad observado en pacientes con AR. Otras reacciones adversas específicas que se notificaron en pacientes con DA fueron eccema herpético/erupción variceliforme de Kaposi.

#### Eccema herpético/erupción variceliforme de Kaposi

Período controlado con placebo (16 semanas): Se notificó eccema herpético en 4 pacientes (1.6 por 100 años-paciente) tratados con placebo, en 6 pacientes (2.2 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 7 pacientes (2.6 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 30 mg.

Exposición durante 12 meses (semanas 0 a 52): Se notificó eczema herpético en 18 pacientes (1.6 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y 17 pacientes (1.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 30 mg.

#### Reacciones adversas en pacientes con colitis ulcerosa

Se estudió RINVOQ durante hasta 8 semanas en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave en dos estudios de inducción aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados con placebo (UC-1, UC-2) y en un estudio de búsqueda de dosis aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo (UC-4; NCT02819635). Se evaluó la seguridad a largo plazo en un período de hasta 52 semanas en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción en un estudio de mantenimiento aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo (UC-3) y en un estudio de ampliación a largo plazo [consulte Estudios clínicos (14.4)].

En los dos estudios de inducción (UC-1, UC-2) y en un estudio de búsqueda de dosis (UC-4), se inscribió a 1097 pacientes, de los cuales 719 recibieron RINVOQ 45 mg una vez al día.

En el estudio de mantenimiento (UC-3), se inscribió a 746 pacientes, de los cuales 250 recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día y 251 recibieron RINVOQ 30 mg una vez al día.

En las Tablas 4 y 5 se presentan, respectivamente, las reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en los estudios de inducción y mantenimiento.

**Tabla 4: Reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 45 mg en los estudios de inducción controlados con placebo (UC-1, UC-2 y UC-4)**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	N = 378 (%)	N = 719 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	7	9
Acné*	1	6
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	1	5
Neutropenia*	<1	5



Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	N = 378 (%)	N = 719 (%)
Sarpullido*	1	4
Elevación de las enzimas hepáticas**	2	3
Linfopenia*	1	3
Foliculitis	1	2
Herpes simple*	<1	2

\* Comprende varios términos similares  
\*\* La elevación de las enzimas hepáticas comprende elevaciones de la ALT, AST, GGT, ALP, transaminasas hepáticas, enzimas hepáticas y bilirrubina, así como lesión hepática inducida por el fármaco y colestasis.

Otras reacciones adversas notificadas en menos del 2% de los pacientes en el grupo de RINVOQ 45 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 8 fueron herpes zóster y neumonía.

**Tabla 5: Reacciones adversas informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo (UC-3)<sup>1</sup>**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	N = 245 (%)	N = 250 (%)	N = 251 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	18	16	20
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	2	6	8
Neutropenia*	2	3	6
Elevación de las enzimas hepáticas**	1	6	4
Sarpullido*	4	5	5
Herpes zóster	0	4	4
Foliculitis	2	2	4
Hipercolesterolemia*	1	2	4
Gripe	1	3	3
Herpes simple*	1	2	3
Linfopenia*	2	3	2
Hiperlipidemia*	0	2	2

<sup>1</sup> Pacientes que respondieron al tratamiento de inducción de 8 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día

\* Comprende varios términos similares

\*\* La elevación de las enzimas hepáticas comprende elevaciones de la ALT, AST, GGT, ALP, transaminasas hepáticas, enzimas hepáticas y bilirrubina, así como lesión hepática inducida por el fármaco y colestasis.

La reacción adversa de cáncer de piel no melanocítico se informó en el 1 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 30 mg y en ninguno de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg o placebo hasta la semana 52.

El perfil de seguridad de RINVOQ en el estudio de ampliación a largo plazo fue semejante al perfil de seguridad observado en los períodos de inducción y mantenimiento controlados con placebo.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ fue semejante al perfil de seguridad observado en pacientes con AR y DA.

#### Reacciones adversas específicas

##### Infecciones graves

Estudios de inducción: En los estudios UC-1, UC-2 y UC-4, se notificaron infecciones graves en 5 pacientes (8.4 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 9 pacientes (8.4 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg durante 8 semanas.

Estudio de mantenimiento controlado con placebo: En el estudio UC-3, se notificaron infecciones graves en 8 pacientes (6.3 por 100 años-paciente) tratados con placebo, en 8 pacientes (4.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 6 pacientes (3.1 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 30 mg durante 52 semanas.

#### Anomalías analíticas

##### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En los estudios UC-1, UC-2 y UC-4, se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces el LSN en al menos una determinación, en el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo durante 8 semanas. Hubo elevaciones de la AST  $\geq 3$  veces el LSN en el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo. Hubo elevaciones de la ALT  $\geq 5$  veces el LSN en el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio UC-3, se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces el LSN en al menos una determinación, en el 4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 30 mg, en el 2 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo durante 52 semanas. Se observaron elevaciones de la AST  $\geq 3$  veces el LSN en al menos una determinación, en el 2 % de los pacientes tratados con RINVOQ 30 mg, en el 1.6 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 5$  veces el LSN en el 0.8 % de los pacientes tratados con 30 mg, en el 0.4 % de los pacientes tratados con 15 mg y en el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

En general, las anomalías analíticas observadas en pacientes con colitis ulcerosa tratados con RINVOQ fueron semejantes a las que se describieron en pacientes con AR.

##### Reacciones adversas en pacientes con enfermedad de Crohn

RINVOQ se estudió hasta 12 semanas en pacientes con EC de moderada a severamente activa en dos estudios de inducción aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (CD-1, CD-2). Se evaluó la seguridad a largo plazo en un período de hasta 52 semanas en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción en un estudio de mantenimiento aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo (CD-3) y en un estudio de ampliación a largo plazo (LTE) [consulte Estudios clínicos (14.5)].

En los dos estudios de inducción (CD-1, CD-2), se inscribieron 1021 pacientes, de los cuales 674 recibieron RINVOQ 45 mg una vez al día durante el período controlado con placebo.

En el estudio de mantenimiento (CD-3), se inscribió a 673 pacientes, de los cuales 221 recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día y 229 recibieron RINVOQ 30 mg una vez al día durante el período aleatorizado controlado con placebo.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ fue coherente con el perfil de seguridad conocido de RINVOQ en otras indicaciones.

En las Tablas 6 y 7 respectivamente se presentan, respectivamente, las reacciones adversas informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en los estudios de inducción y mantenimiento.

**Tabla 6: Reacciones adversas informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes con la enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 45 mg en los estudios de inducción controlados con placebo (CD-1 y CD-2)**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día
	N = 347 (%)	N = 674 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	8	13
Anemia*	6	7
Acné*	2	6
Pirexia	3	4
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	1	3
Gripe	1	3
Herpes simple*	1	3
Leucopenia*	1	2
Neutropenia*	<1	2
Herpes zóster	0	2

\* Comprende varios términos similares

Las reacciones adversas notificadas en menos del 2 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 45 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 12 fueron foliculitis, hipercolesterolemia, bronquitis, neumonía, candidiasis bucal e hiperlipidemia.

**Tabla 7: Reacciones adversas informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg en el estudio de mantenimiento controlado con placebo (CD-3)<sup>1</sup>**

Reacción adversa	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día
	N = 223 (%)	N = 221 (%)	N = 229 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores*	11	14	12
Pirexia	2	3	7
Herpes zóster*	2	3	5
Dolor de cabeza*	1	3	5
Acné*	3	2	5
Gastroenteritis*	2	3	3
Agotamiento	2	3	3
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	1	2	3
Elevación de las enzimas hepáticas <sup>2</sup>	<1	2	3
Leucopenia*	<1	1	2
Neutropenia*	<1	1	2
Bronquitis*	0	1	2
Neumonía*	1	4	1
Tos	2	3	1

<sup>1</sup> Pacientes que respondieron al tratamiento de inducción de 12 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día.  
<sup>2</sup> Las enzimas hepáticas elevadas incluyen aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina en sangre.  
\* Comprende varios términos similares

Las reacciones adversas notificadas en menos del 2 % de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg o 30 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 52 fueron hiperlipidemia, candidiasis bucal e hipercolesterolemia. El perfil de seguridad de RINVOQ en el estudio de ampliación a largo plazo fue semejante al perfil de seguridad observado en los períodos de inducción y mantenimiento controlados con placebo.

#### Reacciones adversas específicas

##### Infecciones graves

Estudios de inducción: En los estudios CD-1 y CD-2, se notificaron infecciones graves en 6 pacientes (8 por 100 paciente-años) tratados con placebo y 13 pacientes (9 por 100 paciente-años) tratados con RINVOQ 45 mg durante 12 semanas del período controlado con placebo.

Estudio de mantenimiento/LTE: En el período controlado con placebo a largo plazo, se notificaron infecciones graves en 10 pacientes (7 por 100 paciente-años) tratados con placebo, en 7 pacientes (4 por 100 paciente-años) tratados con RINVOQ 15 mg y en 13 pacientes (6 por 100 paciente-años) tratados con RINVOQ 30 mg.

##### Perforaciones gastrointestinales

Estudios de inducción: Durante los estudios de inducción en todos los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg (N = 938), se informó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (2 por cada 100 paciente-años). En el período de inducción controlado con placebo, en CD-1 y CD-2, no se informó perforación gastrointestinal en ningún paciente tratado con placebo (N = 347) y en 1 paciente (1 cada 100 paciente-años) tratado con RINVOQ 45 mg (N = 674) durante 12 semanas.

Estudio de mantenimiento/LTE: En el período controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (1 por 100 paciente-años) tratado con placebo, en 1 paciente (1 por 100 paciente-años) tratado con RINVOQ 15 mg y en 1 paciente (< 1 por 100 paciente-años) tratados con RINVOQ 30 mg.

Los pacientes que recibieron placebo o RINVOQ 15 mg para el tratamiento de mantenimiento y que perdieron la respuesta se trataron con RINVOQ 30 mg de rescate (N = 336). Entre estos pacientes, se informó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (1 cada 100 paciente-años) durante el tratamiento a largo plazo.

##### Reacciones adversas en pacientes con espondilitis anquilosante

En los dos estudios clínicos, se trató con RINVOQ 15 mg a un total de 596 pacientes afectados de espondilitis anquilosante, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición; de estos, 220 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg concordó con el observado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica. Durante el período controlado con placebo de 14 semanas de duración en el ensayo AS-I, la frecuencia de los dolores de cabeza fue del 5.4% con RINVOQ 15 mg y del 2.1% con el placebo. Durante el período controlado con placebo de 14 semanas de duración en el ensayo AS-II, la frecuencia de los dolores de cabeza fue del 3.3 % con RINVOQ 15 mg y del 1.4 % con el placebo.

##### Reacciones adversas en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica

En el estudio clínico, se trató con RINVOQ 15 mg a un total de 187 pacientes afectados de espondiloartritis axial no radiográfica, lo que representa 116.6 paciente-años de exposición; de estos, 31 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg concordó con el observado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición al upadacitinib aumenta cuando RINVOQ se coadministra con inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol y la claritromicina); esto podría aumentar el riesgo de reacciones adversas con RINVOQ [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Monitoree atentamente a los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica para detectar reacciones adversas cuando se administre simultáneamente RINVOQ 15 mg una vez al día con inhibidores potentes de CYP3A4. Durante el tratamiento con RINVOQ, evite los alimentos y las bebidas que contengan pomelo.

En el caso de pacientes con dermatitis atópica, no se recomienda la administración simultánea de RINVOQ 30 mg una vez al día e inhibidores potentes del CYP3A4.

En el caso de pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, debe reducirse la dosis de inducción de RINVOQ a 30 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. [consulte *Posología y forma de administración (2.11)*].

### 7.2 Inductores potentes del CYP3A4

La exposición al upadacitinib disminuye cuando RINVOQ se coadministra con inductores potentes del CYP3A4 (como la rifampicina); esto podría reducir el efecto terapéutico de RINVOQ [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. No se recomienda la administración simultánea de RINVOQ e inductores potentes del CYP3A4.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Programa de vigilancia del embarazo

Existe un programa de vigilancia del embarazo para RINVOQ que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a RINVOQ. Si la exposición a RINVOQ ocurre durante el embarazo, los profesionales de la salud o las pacientes deben informar el embarazo llamando al 1-800-633-9110.

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles provenientes de la base de datos de seguridad en farmacovigilancia e informes de casos posteriores a la comercialización sobre el uso de RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes o aborto espontáneo asociados al fármaco. Los estudios con animales indican que RINVOQ tiene la capacidad de afectar negativamente a un feto en gestación. Advierta a las pacientes con capacidad de procrear y a las que estén embarazadas del posible riesgo para el feto.

En estudios del desarrollo embrionario y fetal en animales, la administración de upadacitinib oral a ratas y conejas preñadas a exposiciones iguales o mayores que aproximadamente 1.6 y 15 veces la dosis de 15 mg, 0.8 y 7.6 veces la dosis de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 45 mg (en función del ABC) produjo los siguientes efectos relacionados con la dosis: aumentos de malformaciones esqueléticas (solo en ratas), aumento de la incidencia de malformaciones cardiovasculares (solo conejos), aumento de pérdidas postimplantación (solo conejos) y disminución del peso corporal de fetos de ratas y conejos. A exposiciones de aproximadamente 0.29 y 2.2 veces la dosis de 15 mg, 0.15 y 1.1 veces la dosis de 30 mg, y 0.11 y 0.82 veces la DMRH (en función del ABC), no se observaron efectos tóxicos sobre el desarrollo en ratas y conejas preñadas tratadas con upadacitinib oral durante la organogénesis. En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal con ratas preñadas, la administración oral de upadacitinib a exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 15 mg, 1.4 veces la dosis de 30 mg y una dosis igual a la DMRH (en función del ABC) no produjo efectos tóxicos en las madres ni sobre el desarrollo (consulte *Datos*).

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en las poblaciones indicadas. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, abortos espontáneos u otros desenlaces adversos.

Los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población estadounidense general son del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario-fetal asociado a la enfermedad*

Los datos publicados sugieren que, en mujeres con artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, el aumento en la actividad de la enfermedad está asociado al riesgo de presentar desenlaces adversos en el embarazo. Entre los desenlaces adversos de los embarazos figuran parto prematuro (antes de la semana 37 de la gestación), bebés de bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y bebés pequeños para la edad gestacional al nacer.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio del desarrollo embrionario-fetal, ratas preñadas recibieron upadacitinib oral en dosis de 5, 25 y 75 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días 6 y 17 de la gestación. A exposiciones iguales o mayores que aproximadamente 1.7 veces la dosis de 15 mg, 0.9 veces la dosis de 30 mg y 0.6 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 5 mg/kg/día y mayores), el upadacitinib tuvo efectos teratógenos (malformaciones esqueléticas de deformidad humeral y curvatura de la escápula). A una exposición de aproximadamente 84 veces la dosis de 15 mg, 43 veces la dosis de 30 mg y 31 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 75 mg/kg/día), pero sin toxicidad materna, se observaron otras malformaciones esqueléticas (curvatura de patas delanteras/traseras y defectos costales/vertebrales) y disminución del peso fetal.

En un segundo estudio oral del desarrollo embrionario-fetal, ratas preñadas recibieron upadacitinib en dosis de 1.5 y 4 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días 6 y 17 de la gestación. A exposiciones de aproximadamente 1.6 veces la dosis de 15 mg, 0.8 veces la dosis de 30 mg y 0.6 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 4 mg/kg/día o más), el upadacitinib tuvo efectos teratógenos (malformaciones esqueléticas como curvaturas del húmero y la escápula). A exposiciones de aproximadamente 0.29 veces la dosis de 15 mg, 0.15 veces la dosis de 30 mg y 0.11 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 1.5 mg/kg/día), no se observaron efectos tóxicos sobre el desarrollo en ratas.

En un estudio del desarrollo embriofetal, conejas preñadas recibieron upadacitinib oral en dosis de 2.5, 10 y 25 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días 7 y 19 de la gestación. A exposiciones de aproximadamente 15 veces la dosis de 15 mg, 7.6 veces la dosis de 30 mg y 5.6 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 25 mg/kg/día) y con toxicidad materna, se observó mortalidad embrionaria, disminución del peso fetal y malformaciones cardiovasculares. La mortalidad embrionaria consistió en pérdidas postimplantación causadas por altas incidencias de reabsorción tanto total como temprana. A exposiciones de aproximadamente 2.2 veces la dosis de 15 mg, 1.1 veces la dosis de 30 mg y 0.82 veces la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron efectos tóxicos sobre el desarrollo en ratas.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal, ratas preñadas recibieron upadacitinib oral a dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg/día entre los días de gestación 6 y 20. A exposiciones de aproximadamente 3 veces la dosis de 15 mg, 1.4 veces la dosis de 30 mg y una exposición igual a la DMRH (en función del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron efectos tóxicos en las madres ni sobre el desarrollo de las crías.

## **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de upadacitinib en la leche humana, los efectos sobre el lactante, ni los efectos sobre la producción de leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales disponibles para el upadacitinib han mostrado que este se excreta en la leche (*consulte Datos*). Cuando un medicamento está presente en la leche de animales, es probable que también lo esté en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en bebés alimentados con leche materna, advierte a las pacientes que no se recomienda el amamantamiento durante el tratamiento con RINVOQ ni por 6 días (aproximadamente 10 vidas medias) después de la última dosis.

#### Datos

Se administró una dosis oral única de 10 mg/kg de upadacitinib radiomarcado a ratas Sprague-Dawley hembra lactantes en los días 7-8 después del parto. La exposición al fármaco fue aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno sobre la base de los valores del ABC<sub>0-1</sub>. El fármaco original representó alrededor del 97% del material relacionado con el fármaco encontrado en la leche.

## **8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

#### Pruebas de embarazo

Verifique si las mujeres con capacidad de procrear están embarazadas o no antes de comenzar el tratamiento con RINVOQ [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

## **Anticoncepción**

#### *Mujeres*

Los estudios con animales indican que el upadacitinib puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deberán usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con RINVOQ y por 4 semanas después de la última dosis.

## **8.4 Uso pediátrico**

#### Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia de RINVOQ en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante ni espondiloartrosis axial no radiográfica.

#### Dermatitis atópica

Se establecieron la seguridad y la eficacia de RINVOQ en pacientes pediátricos mayores de 12 años que pesaban al menos 40 kg con dermatitis atópica. Se aleatorizó a un total de 344 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a grave en tres ensayos (AD-1, AD-2 y AD-3) para recibir RINVOQ 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) o el placebo equivalente (N = 116) en monoterapia o politerapia con corticosteroides tópicos. Se observó la misma eficacia entre los pacientes pediátricos y los adultos [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]. El perfil de reacciones adversas en los pacientes pediátricos fue semejante al de los adultos [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de RINVOQ en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

#### Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de RINVOQ en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

## **8.5 Uso geriátrico**

#### Artritis reumatoide y artritis psoriásica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide eran mayores de 65 años; de estos, 146 pacientes eran mayores de 75 años. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de Fase 3 de artritis psoriásica, un total de 274 pacientes eran mayores de 65 años; de estos, 34 pacientes eran mayores de 75 años. No se observó ninguna diferencia en la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes; sin embargo, la tasa de eventos adversos totales, incluidas las infecciones graves, fue mayor en los pacientes mayores de 65 años.

#### Dermatitis atópica

De los 2583 pacientes tratados en los tres estudios clínicos de Fase 3, un total de 120 pacientes con dermatitis atópica eran mayores de 65 años; de estos, 6 pacientes tenían 75 años. No se observó ninguna diferencia en la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes; sin embargo, se observó una tasa más alta de infecciones graves y neoplasias malignas en los pacientes mayores de 65 años en el grupo de dosis de 30 mg de los ensayos a largo plazo.

#### Colitis ulcerosa

De los 1097 pacientes tratados en los estudios clínicos controlados, un total de 95 pacientes con colitis ulcerosa eran mayores de 65 años. En los estudios clínicos de RINVOQ no se incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años con colitis ulcerosa como para determinar si su respuesta era distinta de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### Enfermedad de Crohn

De los 1021 pacientes tratados en los estudios clínicos de inducción controlados, un total de 39 pacientes con enfermedad de Crohn tenían 65 años o más y ningún paciente tenía 75 años o más. En los estudios clínicos de RINVOQ no se incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años con enfermedad de Crohn como para determinar si su respuesta era distinta de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### Espondilitis anquilosante

De los 607 pacientes tratados en los estudios clínicos controlados, un total de 32 pacientes con espondilitis anquilosante eran mayores de 65 años. En los estudios clínicos de RINVOQ no se incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años con espondilitis anquilosante como para determinar si su respuesta era distinta de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### Espondiloartrosis axial no radiográfica

De los 313 pacientes tratados en un estudio clínico de fase 3, un total de 9 pacientes con espondiloartrosis axial no radiográfica eran mayores de 65 años. En los estudios clínicos de RINVOQ no se incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años con espondiloartrosis axial no radiográfica como para determinar si su respuesta era distinta de la de los pacientes adultos más jóvenes.



## 8.6 Disfunción renal

En el caso de los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que tienen disfunción renal leve (eGFR: 60 a < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderada (eGFR: 30 a < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), o grave (eGFR: 15 a < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

En el caso de pacientes con dermatitis atópica, la dosis máxima recomendada es de 15 mg una vez al día para los que tengan disfunción renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada.

Para pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, la dosis recomendada para los casos de disfunción renal grave es de 30 mg una vez al día para la inducción y 15 mg una vez al día para el mantenimiento. No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada [consulte *Posología y forma de administración* (2.10)].

No se ha estudiado RINVOQ en pacientes con nefropatía terminal (eGFR: < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). No se recomienda el uso en pacientes que tengan dermatitis atópica o colitis ulcerosa con nefropatía terminal [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

## 8.7 Disfunción hepática

No se ha estudiado el uso de RINVOQ en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C); por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes que tengan artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica [consulte *Posología y forma de administración* (2.10) y *Farmacología clínica* (12.3)].

En el caso de pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B).

Para pacientes con colitis ulcerosa, la dosis recomendada para los casos de disfunción hepática de leve a moderada es de 30 mg una vez al día para la inducción y 15 mg una vez al día para el mantenimiento [consulte *Posología y forma de administración* (2.10)].

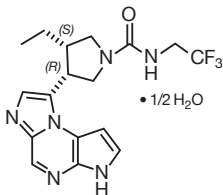
## 11 DESCRIPCIÓN

RINVOQ® (upadacitinib) está formulado con upadacitinib, un inhibidor de las JAK.

El upadacitinib tiene el siguiente nombre químico: (3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-*il*)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida hidratada (2:1).

La concentración del upadacitinib está basada en la forma anhidra. La solubilidad del upadacitinib en agua a 37 °C varía entre 38 y menos de 0.2 mg/ml en el intervalo de pH de 2 a 9.

El upadacitinib tiene un peso molecular de 389.38 g/mol y una fórmula molecular de C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O • ½ H<sub>2</sub>O. La estructura química del upadacitinib es la siguiente:



Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ 15 mg para administración por vía oral son oblongos biconvexos y de color morado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a15" en una cara. Cada comprimido contiene los siguientes ingredientes: dióxido de silicio coloidal, óxido ferrososférico, hipromelosa, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

Los comprimidos de liberación prolongada de INVOQ 30 mg para administración por vía oral son oblongos biconvexos y de color rojo; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a30" en una cara. Cada comprimido contiene los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ 45 mg para administración por vía oral son oblongos biconvexos y de color amarillo moteado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con "a45" en una cara. Cada comprimido contiene los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El upadacitinib es un inhibidor de las cinasas Jano (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales de citocinas o interacciones con receptores de factor de crecimiento en la membrana celular para intervenir en los procesos celulares de hematopoyesis y función inmunitaria celular. En la vía de transmisión de señales, las JAK fosforilan y activan los transductores de las señales y activadores de la transcripción (STAT) que modulan la actividad intracelular como la expresión génica. El upadacitinib modula la vía de transmisión de señales a nivel de las JAK, lo que impide la fosforilación y activación de los STAT.

Las enzimas JAK transmiten las señales de citocinas a través de su combinación (p. ej., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). En un ensayo con enzimas aisladas libres de células, el upadacitinib tuvo una mayor potencia inhibidora en JAK1 y JAK2 que en JAK3 y TYK2. En ensayos celulares con leucocitos humanos, el upadacitinib inhibió la fosforilación de STAT inducida por citocinas mediada por JAK1 y JAK1/JAK3 de manera más potente que la fosforilación de STAT mediada por JAK2/JAK2. Por el momento se desconoce la importancia de la inhibición de enzimas JAK específicas en la eficacia terapéutica.

### 12.2 Farmacodinámica

Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por la IL-6 y la fosforilación de STAT5 inducida por la IL-7

En voluntarios sanos, la administración de upadacitinib (formulación de liberación inmediata) produjo la inhibición dependiente de la dosis y de la concentración de la fosforilación de los STAT3 inducida por la IL-6 (JAK1/JAK2) y de la fosforilación de los STAT5 inducida por la IL-7 (JAK1/JAK3) en sangre entera. La inhibición máxima se observó 1 hora después de la administración; los niveles habían vuelto casi a los valores iniciales para el final del intervalo de administración.

#### Linfocitos

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció a un pequeño aumento transitorio de la media de la CAL respecto al valor inicial hasta la semana 36; el valor volvió gradualmente a los niveles iniciales o a niveles cercanos con la continuación del tratamiento.

#### Inmunoglobulinas

En pacientes con artritis reumatoide, se observaron pequeñas disminuciones respecto al valor inicial en las medias de los niveles de IgG e IgM con el tratamiento con upadacitinib en el período controlado; sin embargo, las medias de los valores al inicio y en todas las consultas se encontraron dentro del intervalo de referencia normal.

#### Electrofisiología cardíaca

A 2.5 veces la exposición media de la dosis terapéutica máxima de 45 mg una vez al día, no hubo un efecto de interés clínico sobre el intervalo QTc.

### 12.3 Farmacocinética

Las exposiciones plasmáticas al upadacitinib son proporcionales a la dosis en todo el intervalo terapéutico. Después de la administración en ayunas de una sola dosis de RINVOQ 15 mg, 30 mg y 45 mg a sujetos sanos, la media de la C<sub>máx</sub> fue de 31.6 ng/ml, 71.8 ng/ml, y 90.7 ng/ml, respectivamente, y la media del ABC<sub>inf</sub> fue de 265 ng·h/ml, 543 ng·h/ml y 752 ng·h/ml, respectivamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio en 4 días, con un mínimo de acumulación después de una administración diaria. La farmacocinética del upadacitinib es semejante entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica.

#### Absorción

Tras la administración oral de upadacitinib de liberación prolongada, el upadacitinib se absorbe en una mediana de T<sub>máx</sub> de 2 a 4 horas.

La administración simultánea de upadacitinib con una comida hiperlipídica/hiper calórica no tuvo un efecto de interés clínico sobre la exposición al upadacitinib (aumento del ABC<sub>inf</sub> de 29 % y de la C<sub>máx</sub> de 39 % a 60 %). En los estudios clínicos, el upadacitinib se administró independientemente de las comidas [consulte *Posología y forma de administración* (2.2)].

#### Distribución

El upadacitinib está unido en un 52 % a proteínas plasmáticas. El upadacitinib se distribuye por igual en los componentes plasmático y celular sanguíneo, con una relación sangre/plasma de 1.0.

#### Eliminación

##### Metabolismo

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

## Excreción

Tras la administración de una dosis única de solución de liberación inmediata de [<sup>14</sup>C]-upadacitinib, el upadacitinib se eliminó predominantemente como medicamento original intacto en orina (24 %) y heces (38 %). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó en forma de metabolitos. La media de la semivida de eliminación terminal del upadacitinib osciló de 8 a 14 horas.

## Poblaciones específicas

### Peso corporal, sexo y raza

El peso corporal, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron ningún efecto de trascendencia clínica en la exposición al upadacitinib.

### Pacientes pediátricos

No se observó ninguna diferencia significativa en la exposición al upadacitinib en pacientes pediátricos de al menos 12 años con dermatitis atópica y un peso de al menos 40 kg en comparación con los adultos.

### Pacientes geriátricos

No se observó ninguna diferencia de pertinencia clínica en la farmacocinética del upadacitinib en pacientes geriátricos (≥ 65 años) en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

### Pacientes con disfunción renal

La media del ABC<sub>inf</sub> del upadacitinib, luego de la administración de una sola dosis de 15 mg de upadacitinib, fue un 18 %, un 33 % y un 44 % más elevada en pacientes con disfunción renal leve (eGFR: 60 a < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderada (eGFR: 30 a < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y grave (eGFR: 15 a < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (eGFR: ≥ 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). La media de la C<sub>máx</sub> del upadacitinib fue semejante entre los sujetos con función renal normal y las personas con disfunción renal. En los pacientes que reciben 15 mg, 30 mg o 45 mg de upadacitinib una vez al día, no se anticipa que la disfunción renal leve y moderada tengan un efecto de pertinencia clínica en la exposición al upadacitinib [consulte Posología y forma de administración (2.10) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

### Pacientes con disfunción hepática

La media del ABC<sub>inf</sub> del upadacitinib, después de una sola dosis de 15 mg de upadacitinib, fue un 28 % y un 24 % más elevada en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. La media de la C<sub>máx</sub> del upadacitinib se mantuvo inalterada en pacientes con disfunción hepática leve y fue un 43 % mayor en pacientes con disfunción hepática moderada frente a sujetos con función hepática normal. No se ha estudiado el upadacitinib en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh C) [consulte Posología y forma de administración (2.10) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

## Estudios de interacciones farmacológicas

### Capacidad de otros fármacos de influir sobre la farmacocinética del upadacitinib

El upadacitinib es metabolizado *in vitro* por el CYP3A4, con una contribución leve del CYP2D6. En la Tabla 8 se presenta el efecto de medicamentos coadministrados en las exposiciones plasmáticas al upadacitinib [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

**Tabla 8: Variación de la farmacocinética del upadacitinib en presencia de medicamentos coadministrados**

Medicamento coadministrado	Esquema posológico del medicamento coadministrado	Cociente (IC del 90%) <sup>a</sup>	
		C <sub>máx</sub>	ABC
Metotrexato	10 a 25 mg/semana	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93-1.06)
Inhibidor potente del CYP3A4: Ketoconazol	400 mg una vez al día x 6 días	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
Inductor potente del CYP3A4: Rifampicina	600 mg una vez al día x 9 días	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
Inhibidor del OATP1B: Rifampicina	Dosis única de 600 mg	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)

IC: Intervalo de confianza  
<sup>a</sup> Los cocientes de la C<sub>máx</sub> y el ABC comparan la coadministración del medicamento y el upadacitinib con la administración del upadacitinib en monoterapia.

A partir de evaluaciones *in vitro* y análisis farmacocinéticos poblacionales, no se espera que los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) tengan efecto alguno en las exposiciones plasmáticas al upadacitinib. El fenotipo metabólico del CYP2D6 no afectó la farmacocinética del upadacitinib (según análisis farmacocinéticos poblacionales), lo que indica que los inhibidores del CYP2D6 no tienen ningún efecto de interés clínico en las exposiciones al upadacitinib.

## Capacidad del upadacitinib de influir sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que el upadacitinib no inhibe la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones de pertinencia clínica. Los estudios *in vitro* indican que el upadacitinib induce la CYP3A4, pero no induce la CYP2B6 ni la CYP1A2 a concentraciones de pertinencia clínica. Los estudios *in vitro* indican que el upadacitinib no inhibe los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 y MATE2K en concentraciones de interés clínico.

Los estudios clínicos indican que el upadacitinib no tiene efectos de interés clínico sobre la farmacocinética de medicamentos coadministrados. Después de la administración de upadacitinib 30 mg y 45 mg una vez al día, los efectos en cada una de las enzimas CYP (CYP1A2, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19) fueron semejantes entre las dos dosis, a excepción del efecto sobre la CYP2D6. Después de la administración de upadacitinib 30 mg y 45 mg una vez al día, se observó una débil inducción de la CYP3A4. Se observó una débil inducción de la CYP2D6 con la dosis de 45 mg de upadacitinib, pero no con la dosis de 30 mg. En la tabla 9 se presenta un resumen de los resultados clínicos de la evaluación del efecto del upadacitinib sobre otros fármacos.

**Tabla 9: Variación de la farmacocinética de fármacos coadministrados o marcadores in vivo de actividad de CYP en presencia de upadacitinib**

Medicamento coadministrado o marcador de actividad de CYP	Esquema posológico de múltiples dosis de upadacitinib	Cociente (IC del 90%) <sup>a</sup>	
		C <sub>máx</sub>	ABC
Metotrexato	6 mg a 24 mg BID <sup>b</sup>	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
Sustrato de CYP1A2 sensible: Cafeína	45 mg QD <sup>c</sup>	1.05 (0.97-1.14)	1.04 (0.95-1.13)
Sustrato de CYP3A sensible: Midazolam	30 mg QD <sup>c</sup>	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
Sustrato de CYP3A sensible: Midazolam	45 mg QD <sup>c</sup>	0.75 (0.69-0.83)	0.76 (0.69-0.83)
Sustrato de CYP2D6 sensible: Dextrometorfano	30 mg QD <sup>c</sup>	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
Sustrato de CYP2D6 sensible: Dextrometorfano	45 mg QD <sup>c</sup>	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)
Sustrato de CYP2C9 sensible: S-warfarina	45 mg QD <sup>c</sup>	1.18 (1.05-1.33)	1.12 (1.05-1.20)
Marcador sensible de CYP2C19: Cociente metabólico de 5-OH omeprazol a omeprazol	45 mg QD <sup>c</sup>	--	0.96 (0.90-1.02)
Sustrato de CYP2B6: Bupropión	30 mg QD <sup>c</sup>	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
Rosuvastatina	30 mg QD <sup>c</sup>	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatina	30 mg QD <sup>c</sup>	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Etinilestradiol	30 mg QD <sup>c</sup>	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD <sup>c</sup>	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

CYP: citocromo P450; IC: Intervalo de confianza; BID: dos veces al día; QD: una vez al día  
<sup>a</sup> Los cocientes de la C<sub>máx</sub> y el ABC comparan la coadministración del medicamento y el upadacitinib con la administración del medicamento en monoterapia.  
<sup>b</sup> Formulación de liberación inmediata  
<sup>c</sup> Formulación de liberación prolongada

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Se evaluó la capacidad cancerígena del upadacitinib en ratas Sprague-Dawley y ratones Tg.rasH2. No se observó ningún indicio de tumorigenicidad en ratas macho o hembra que recibieron upadacitinib por hasta 101 semanas en dosis orales de hasta 15 o 20 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 4 y 10 veces la dosis de 15 mg, 2 y 5 veces la dosis de 30 mg, y 1.6 y 4 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 45 mg en función del ABC, respectivamente). No se observó ningún indicio de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 macho o hembra tratados con upadacitinib durante 26 semanas en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día.

#### Mutagénesis

El upadacitinib produjo resultados negativos en los siguientes ensayos de genotoxicidad: ensayo *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (test de Ames), ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica en humanos y ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratas.

#### Alteración de la fertilidad

El upadacitinib no afectó la fertilidad de ratas macho ni hembra en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día en machos y 75 mg/kg/día en hembras (aproximadamente 42 y 84 veces la dosis de 15 mg, 22 y 43 veces la dosis de 30 mg, y 16 y 31 veces la DMRH, respectivamente, en función del ABC). Sin embargo, las dosis orales de 25 mg/kg/día y 75 mg/kg/día (aproximadamente 22 y 84 veces la dosis de 15 mg, 11 y 43 veces la dosis de 30 mg, y 8 y 31 veces la DMRH en función del ABC, respectivamente) afectaron negativamente el embarazo, como muestran los hallazgos relacionados con la dosis de aumentos en las pérdidas postimplantación (aumento de reabsorciones) y disminución de la media del número de embriones viables por camada. No hubo efecto sobre el número de embriones viables de ratas hembra que recibieron upadacitinib en una dosis oral de 5 mg/kg/día y que fueron apareadas con machos que recibieron la misma dosis (aproximadamente 2 veces la dosis de 15 mg, 0.9 veces la dosis de 30 mg, y 0.6 veces la DMRH en función del ABC).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Artritis reumatoide

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de RINVOQ® (upadacitinib) 15 mg una vez al día en cinco ensayos de fase 3 aleatorizados, doblemente enmascarados y multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que cumplieran los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2010. Eran aptos para participar los pacientes mayores de 18 años. Al inicio del estudio los pacientes debían presentar al menos 6 articulaciones sensibles y 6 articulaciones inflamadas y tener evidencia de inflamación sistémica detectada por elevaciones de la hsCRP. Si bien se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

RA-I (NCT02706873) fue un ensayo de 24 semanas de monoterapia en 947 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato (MTX). Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg por vía oral una vez al día, o MTX en monoterapia. En la semana 26, los pacientes tratados con upadacitinib que no habían respondido podían recibir rescate con la adición de MTX, y los pacientes con MTX podían recibir rescate con la adición enmascarada de RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR50 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de valoración eran: puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP)  $\leq 3.2$  en la semana 12; DAS28-CRP  $< 2.6$  en la semana 24; variación respecto al valor inicial de HAQ-DI en la semana 12, y variación respecto del valor inicial del índice total de Sharp modificado por van der Heijde (ITSm) en la semana 24.

RA-II (NCT02706951) fue un ensayo de 14 semanas de monoterapia en 648 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día en monoterapia o continuaron recibiendo su dosis estable de MTX en monoterapia. En la semana 14, los pacientes que recibían aleatoriamente MTX fueron avanzados a RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg en monoterapia una vez al día de forma enmascarada, según su asignación predeterminada al inicio. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 14. Los criterios secundarios clave de evaluación eran, entre otros, DAS28-CRP  $\leq 3.2$ , DAS28-CRP  $< 2.6$ , y variación respecto al valor inicial HAQ-DI a la semana 14.

RA-III (NCT02675426) fue un ensayo de 12 semanas en 661 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc). Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día o placebo añadido al tratamiento FARMEc de fondo. En la semana 12, los pacientes que recibían aleatoriamente placebo fueron avanzados a RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día de forma enmascarada, según su asignación predeterminada al inicio. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de valoración eran: DAS28-CRP  $\leq 3.2$ , DAS28-CRP  $< 2.6$  y variación respecto del valor inicial de HAQ-DI en la semana 12.

RA-IV (NCT02629159) fue un ensayo de 48 semanas en 1629 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día, un comparador activo o un placebo añadido al MTX de fondo. A partir de la semana 14, los pacientes que no habían respondido a RINVOQ 15 mg podían recibir rescate con comparador activo de forma enmascarada, y los pacientes que recibían comparador activo o placebo y no respondieron podían recibir rescate con RINVOQ 15 mg de forma enmascarada. En la semana 26, todos los pacientes que recibían placebo aleatoriamente fueron cambiados a RINVOQ 15 mg una vez al día de forma enmascarada. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12 frente al placebo. Los criterios secundarios clave de valoración frente al placebo eran: DAS28-CRP  $\leq 3.2$ , DAS28-CRP  $< 2.6$ , variación respecto al valor inicial de HAQ-DI en la semana 12 y variación respecto del valor inicial del ITSm en la semana 26.

El RA-V (NCT02706847) fue un ensayo de 12 semanas en 499 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a FARME biológicos. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día o placebo añadido al tratamiento FARMEc de fondo. En la semana 12, los pacientes que recibían aleatoriamente placebo fueron avanzados a RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día de forma enmascarada, según su asignación predeterminada al inicio. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de valoración eran DAS28-CRP  $\leq 3.2$  y variación respecto del valor inicial de HAQ-DI en la semana 12.

#### Respuesta clínica

En la Tabla 10 se muestran los porcentajes de pacientes tratados con RINVOQ que lograron respuestas ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28(CRP)  $< 2.6$  en todos los ensayos.

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia o en politerapia con FARMEc lograron tasas de respuesta más altas frente al MTX en monoterapia o placebo, respectivamente, en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia (Tabla 10).

En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR20 por consulta en el ensayo IV.

En los ensayos RA-III y RA-V se observaron tasas más altas de respuesta ACR20 en la semana 1 con RINVOQ 15 mg frente al placebo.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg en monoterapia o en politerapia con FARMEc produjo mayores mejorías en los componentes del ACR frente al MTX o el placebo en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia (tabla 11).



**Tabla 10: Respuesta clínica en pacientes con AR en los ensayos RA-I, RA-II, RA-III, RA-IV y RA V**

	Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX		Ensayo RA-II RI al MTX		Ensayo RA-III RI a FARMEc		Ensayo RA-IV RI al MTX		Ensayo RA-V RI a FARMEb	
	Monoterapia		Monoterapia		FARMEc de fondo		MTX de fondo		FARMEc de fondo	
	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)	MTX	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
Semana										
<b>ACR20</b>										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 22 (14, 29)	41	68 26 (17, 36)	36	64 28 (19, 37)	36	71 34 (29, 39)	28	65 36 (26, 46)
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
<b>ACR50</b>										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 24 (16, 31)	15	42 27 (18, 35)	15	38 23 (15, 31)	15	45 30 (26, 35)	12	34 22 (14, 31)
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 27 (19, 34)					21	54 33 (28, 38)		
<b>ACR70</b>										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 18 (12, 25)	3	23 20 (14, 26)	6	21 15 (9, 21)	5	25 20 (16, 24)	7	12 5 (-1, 11)
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
<b>DAS28-CRP &lt;2.6</b>										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 22 (15, 28)	8	28 20 (13, 27)	10	31 21 (14, 28)	6	29 23 (19, 27)	9	29 19 (11, 27)
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 30 (23, 37)					9	41 32 (27, 36)		

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría ≥ 20 % (o ≥ 50 % o ≥ 70 %) según el Colegio Estadounidense de Reumatología; CRP = proteína C reactiva; DAS28 = puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; FARMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FARMEc = fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales; MTX = metotrexato; PBO = placebo; RI = respuesta inadecuada  
En los análisis se consideró que los pacientes no respondieron si suspendieron el tratamiento aleatorizado o cambiaron de tratamiento aleatorizado o no contaban con datos en la semana de evaluación.  
<sup>a</sup> Ensayo RA-I, ensayo RA-III, ensayo RA-IV, ensayo RA-V  
<sup>b</sup> Ensayo RA-II  
<sup>c</sup> Ensayo RA-I  
<sup>d</sup> Ensayo RA-IV

**Tabla 11: Componentes de la respuesta ACR en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia<sup>a</sup>**

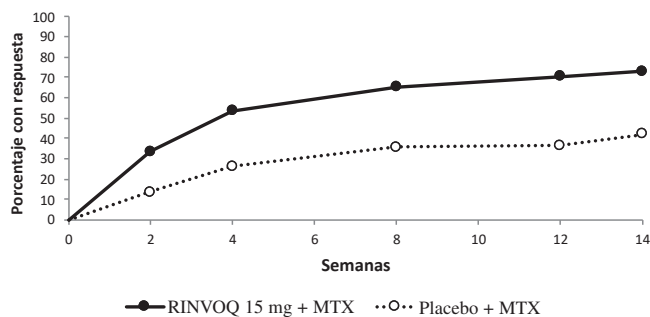
	Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX		Ensayo RA-II <sup>b</sup> RI al MTX		Ensayo RA-III RI a FARMEc		Ensayo RA-IV RI al MTX		Ensayo RA-V RI a FARMEb	
	Monoterapia		Monoterapia		FARMEc de fondo		MTX de fondo		FARMEc de fondo	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
<b>Cantidad de articulaciones sensibles (0-68)</b>										
Inicio	26 (16)	25 (14)	25 (16)	24 (15)	25 (15)	25 (14)	26 (14)	26 (15)	28 (15)	28 (16)
Semana 12/14	13 (15)	9 (12)	15 (16)	10 (13)	16 (17)	12 (14)	16 (15)	10 (13)	18 (17)	11 (14)
<b>Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)</b>										
Inicio	17 (11)	17 (10)	17 (12)	16 (11)	15 (9)	16 (10)	16 (9)	17 (10)	16 (10)	17 (11)
Semana 12/14	6 (8)	5 (7)	9 (11)	6 (9)	9 (10)	7 (10)	9 (9)	5 (7)	9 (10)	6 (8)
<b>Dolor<sup>c</sup></b>										
Inicio	66 (21)	68 (21)	63 (21)	62 (23)	62 (21)	64 (19)	65 (21)	66 (21)	69 (21)	68 (20)
Semana 12/14	41 (25)	31 (25)	49 (25)	36 (27)	51 (26)	33 (24)	49 (25)	33 (24)	55 (28)	41 (28)
<b>Evaluación global por el paciente<sup>c</sup></b>										
Inicio	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)

	Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX		Ensayo RA-II <sup>b</sup> RI al MTX		Ensayo RA-III RI a FARMEc		Ensayo RA-IV RI al MTX		Ensayo RA-V RI a FARMEb	
	Monoterapia		Monoterapia		FARMEc de fondo		MTX de fondo		FARMEc de fondo	
	MTX	RINVOQ 15 mg	MTX	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	169	164
Semana 12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
<b>Índice de discapacidad (HAQ-DI)<sup>d</sup></b>										
Inicio	1.60 (0.67)	1.60 (0.67)	1.47 (0.66)	1.47 (0.66)	1.42 (0.63)	1.48 (0.61)	1.61 (0.61)	1.63 (0.64)	1.56 (0.60)	1.67 (0.64)
Semana 12/14	1.08 (0.72)	0.76 (0.69)	1.19 (0.69)	0.86 (0.67)	1.13 (0.70)	0.85 (0.66)	1.28 (0.67)	0.98 (0.68)	1.33 (0.66)	1.24 (0.77)
<b>Evaluación global por el médico<sup>e</sup></b>										
Inicio	69 (16)	67 (17)	62 (17)	66 (18)	64 (18)	64 (16)	66 (18)	66 (17)	67 (17)	69 (17)
Semana 12/14	32 (22)	22 (19)	37 (24)	26 (21)	41 (24)	26 (21)	41 (25)	27 (21)	39 (25)	29 (22)
<b>CRP (mg/l)</b>										
Inicio	21.2 (22.1)	23.0 (27.4)	14.5 (17.3)	14.0 (16.5)	12.6 (14.0)	16.6 (19.2)	18.0 (21.5)	17.9 (22.5)	16.3 (21.1)	16.3 (18.6)
Semana 12/14	10.9 (14.9)	4.2 (8.8)	12.8 (21.4)	3.7 (7.8)	13.1 (15.5)	4.6 (9.6)	16.2 (19.8)	5.5 (10.9)	13.9 (17.3)	5.0 (14.0)

Abreviaturas: ACR: Colegio Estadounidense de Reumatología; CRP: proteína C reactiva; FARMEb fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; MTX: metotrexato; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada

<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).  
<sup>b</sup> El momento de evaluación del criterio principal de la eficacia es a la semana 14.  
<sup>c</sup> Escala visual analógica: 0: mejor; 100: peor.  
<sup>d</sup> Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0: mejor, 3: peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, presión y hacer actividades.

**Figura 1. Porcentaje de pacientes que lograron una ACR20 en el ensayo RA-IV**



Abreviaturas: ACR20: mejoría  $\geq 20\%$  según el Colegio Estadounidense de Reumatología; MTX: metotrexato

Se imputó como "sin respuesta" a los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado; que no contaban con resultados de ACR20; que abandonaron el seguimiento, o que se retiraron del ensayo.

En RA-I y RA-IV, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia o politerapia con FARMEc habían logrado una DAS28-CRP  $< 2.6$  frente al MTX o el placebo en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia (tabla 12).

**Tabla 12: Proporción de pacientes con DAS28-CRP menor a 2.6 con número de articulaciones activas residuales en el punto principal de eficacia**

	Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX	
	Monoterapia	
DAS28-CRP menor de 2.6	MTX N = 314	RINVOQ 15 mg N = 317
Proporción con respuesta en la semana 12 (n)	14% (43)	36% (113)
De los que respondieron, proporción con 0 articulaciones activas (n)	51% (22)	45% (51)

De los que respondieron, proporción con 1 articulación activa (n)	35% (15)	23% (26)
De los que respondieron, proporción con 2 articulaciones activas (n)	9% (4)	17% (19)
De los que respondieron, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	5% (2)	15% (17)
<b>Ensayo RA-IV RI al MTX</b>		
MTX de fondo		
<b>DAS28-CRP menor de 2.6</b>	<b>PBO N = 651</b>	<b>RINVOQ 15 mg N = 651</b>
Proporción con respuesta en la semana 12 (n)	6% (40)	29% (187)
De los que respondieron, proporción con 0 articulaciones activas (n)	60% (24)	48% (89)
De los que respondieron, proporción con 1 articulación activa (n)	20% (8)	23% (43)
De los que respondieron, proporción con 2 articulaciones activas (n)	15% (6)	13% (25)
De los que respondieron, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	5% (2)	16% (30)

Abreviaturas: CRP = proteína C reactiva; DAS28 = puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; MTX = metotrexato; PBO = placebo; RI = respuesta inadecuada

#### Respuesta radiográfica

Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural de las articulaciones mediante el índice total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes y las puntuaciones de erosión y del estrechamiento del espacio articular en la semana 26 del ensayo RA-IV y en la semana 24 del ensayo RA-I. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (variación en el ITSm con respecto al inicio  $\leq 0$ ).

En el ensayo RA-IV, el tratamiento con RINVOQ 15 mg inhibió la progresión del daño estructural de las articulaciones frente al placebo en politerapia con FARMEc en la semana 26 (tabla 13). Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular concordaron con los resultados generales.

En el grupo del placebo más MTX, el 76 % de los pacientes no presentó progresión radiográfica en la semana 26, frente al 83 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg.

En el ensayo RA-I, el tratamiento con RINVOQ 15 mg en monoterapia inhibió la progresión del daño estructural de las articulaciones frente al MTX en monoterapia en la semana 24 (tabla 13). Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular concordaron con los resultados generales.

En el grupo de MTX en monoterapia, el 78 % de los pacientes no presentó progresión radiográfica a la semana 24, frente a 87 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia.

**Tabla 13: Variaciones radiográficas**

Ensayo RA-IV RI al MTX			
MTX de fondo			
ITSm	PBO (N = 651) Media (DE)	RINVOQ 15 mg (N = 651) Media (DE)	Diferencia estimada frente al PBO en la semana 26 (IC del 95 %)ª
Inicio	35.9 (52)	34.0 (50)	
Semana 26 <sup>b</sup>	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX			
Monoterapia			
	MTX (N = 309) Media (DE)	RINVOQ 15 mg (N = 309) Media (DE)	Diferencia estimada frente al MTX en la semana 24 (IC del 95 %)ª
Inicio	13.3 (31)	18.1 (38)	
Semana 24 <sup>d</sup>	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

Abreviaturas: DE: desviación estándar; FARMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos;  
IC: intervalo de confianza; ITSm: índice total de Sharp modificado;  
MC: mínimos cuadrados; MTX: metotrexato; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada.  
ª Medias de MC e IC del 95 % se basan en un modelo de coeficiente aleatorio ajustado al valor del ITSm en función del tiempo, grupo de tratamiento, uso previo de FARMEb, interacción de grupo de tratamiento por tiempo, con pendientes aleatorias e intersección aleatoria.  
<sup>b</sup> Se presenta la tasa lineal estimada de progresión estructural en la semana 26 y los errores estándar.  
<sup>c</sup> Medias de LS e IC del 95 % con base en un ajuste del modelo de regresión lineal para el cambio desde el período inicial en el ajuste del mTSS para el grupo de tratamiento, el mTSS inicial y la región geográfica.  
<sup>d</sup> Se presenta el cambio medio desde el período inicial y la desviación estándar.

**Respuesta de la función física**

Tanto en monoterapia como en politerapia con FARMEc, el tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mayores mejoras en la función física en la semana 12/14 frente a todos los comparadores según las evaluaciones del HAQ-DI.

**Otros desenlaces relativos a la salud**

En todos los ensayos salvo el RA-V, los pacientes que recibían RINVOQ 15 mg presentaron una mayor mejoría respecto a los valores iniciales en la puntuación del resumen de componentes físicos (PCS), las puntuaciones del resumen de componentes mentales (MCS) y los 8 dominios de la Encuesta resumida sobre la salud (SF-36) frente al placebo en politerapia con FARMEc o MTX en monoterapia en la semana 12/14.

El agotamiento se evaluó mediante la puntuación de la Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-agotamiento (FACIT-F) en los ensayos RA-I, RA-III y RA-IV. En los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se observó mejoría en el agotamiento en la semana 12 frente a los que recibían el placebo y FARMEc en politerapia o MTX en monoterapia.

**14.2 Artritis psoriásica**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día en dos estudios de fase 3 multicéntricos aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados con placebo en pacientes mayores de 18 años con artritis psoriásica activa de moderada a intensa. Todos los pacientes presentaban artritis psoriásica activa desde al menos 6 meses según los criterios de clasificación de artritis psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa o antecedentes de psoriasis en placas. Si bien se ha estudiado otra dosis, la dosis recomendada de RINVOQ para la artritis psoriásica es de 15 mg una vez al día.

El PsA-I (NCT03104400) fue un ensayo de 24 semanas en 1705 pacientes con artritis psoriásica activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FARME no biológico. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día, adalimumab o un placebo, en monoterapia o en politerapia con FARME no biológicos de fondo. En la semana 24, todos los pacientes que recibían placebo aleatoriamente fueron cambiados a RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día de forma enmascarada. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12.

El PsA-II (NCT03104374) fue un ensayo de 24 semanas en 642 pacientes con artritis psoriásica activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FARME biológico. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día o un placebo, en monoterapia o en politerapia con FARME no biológicos de fondo. En la semana 24, todos los pacientes que recibían placebo aleatoriamente fueron cambiados a RINVOQ 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día de forma enmascarada. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12.

**Respuesta clínica**

En ambos ensayos, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron respuestas ACR20 significativamente más altas que con el placebo a la semana 12 (tabla 14, figura 2). Una proporción más alta de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron respuestas ACR50 y ACR70 a la semana 12 en comparación con el placebo.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mejoras en los componentes del ACR frente al placebo en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia (tabla 15).

**Tabla 14: Respuesta clínica**

Ensayo	Ensayo PsA-I con RI a FARME no biológicos		Ensayo PsA-II RI a FARMEb	
	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)	PBO	RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95 %)
Grupo de tratamiento	%	%	%	%
N	423	429	212	211
ACR20				
Semana 12	36	71 35 (28, 41)	24	57 33 (24, 42)
ACR50				
Semana 12	13	38 24 (19, 30)	5	32 27 (20, 34)
ACR70				
Semana 12	2	16 13 (10, 17)	1	9 8 (4, 12)

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría según el Colegio Estadounidense de Reumatología ≥ 20 % (o ≥ 50 % o ≥ 70 %), FARMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada  
En los análisis se imputó como "sin respuesta" a los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o que no contaban con datos en la semana de evaluación.

**Tabla 15: Componentes de la respuesta ACRª**

Ensayo	Ensayo PsA-I con RI a FARME no biológicos		Ensayo PsA-II RI a FARMEb	
	PBO (N = 423)	RINVOQ 15 mg (N = 429)	PBO (N = 212)	RINVOQ 15 mg (N = 211)
Cantidad de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68)				
Inicio	20.0 (14.3)	20.4 (14.7)	25.3 (17.6)	24.9 (17.3)
Semana 12	12.5 (13.3)	8.8 (12.5)	19.3 (18.5)	12.6 (15.6)
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)				
Inicio	11.0 (8.2)	11.6 (9.3)	12.0 (8.9)	11.3 (8.2)
Semana 12	5.6 (7.2)	3.5 (6.0)	7.3 (9.4)	4.4 (5.7)
Evaluación del dolor por el paciente <sup>b</sup>				
Inicio	6.1 (2.1)	6.2 (2.1)	6.6 (2.1)	6.4 (2.1)
Semana 12	5.1 (2.3)	3.8 (2.4)	5.9 (2.3)	4.4 (2.5)



Ensayo	Ensayo PsA-I con RI a FARME no biológicos		Ensayo PsA-II RI a FARMEb	
Grupo de tratamiento	PBO (N = 423)	RINVOQ 15 mg (N = 429)	PBO (N = 212)	RINVOQ 15 mg (N = 211)
<b>Evaluación global por el paciente<sup>b</sup></b>				
Inicio	6.3 (2.0)	6.6 (2.0)	6.8 (2.0)	6.8 (1.9)
Semana 12	5.2 (2.2)	3.8 (2.3)	6.1 (2.3)	4.5 (2.5)
<b>Índice de discapacidad (HAQ-DI)<sup>c</sup></b>				
Inicio	1.1 (0.6)	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	1.1 (0.6)
Semana 12	1.0 (0.7)	0.7 (0.6)	1.1 (0.6)	0.8 (0.7)
<b>Evaluación global por el médico<sup>b</sup></b>				
Inicio	6.5 (1.6)	6.7 (1.6)	6.5 (1.8)	6.5 (1.8)
Semana 12	4.3 (2.2)	3.1 (2.0)	5.0 (2.2)	3.4 (2.1)
<b>hsCRP (mg/l)</b>				
Inicio	11.5 (15.8)	11.0 (14.9)	10.4 (18.5)	11.2 (18.6)
Semana 12	10.1 (15.2)	4.2 (9.9)	9.4 (13.4)	4.3 (7.9)

Abreviaturas: ACR: Colegio Estadounidense de Reumatología; hsCRP: proteína C-reactiva de alta sensibilidad; HAQ-DI: Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada

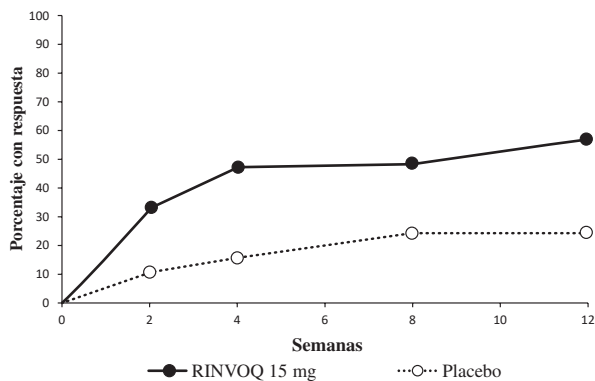
<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).

<sup>b</sup> Escala de evaluación numérica (NRS): 0: mejor; 10: peor

<sup>c</sup> Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0: mejor; 3: peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y hacer actividades.

En la figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR20 por consulta.

**Figura 2. Porcentaje de pacientes que lograron ACR20 en el ensayo PsA-II**



Abreviaturas: ACR20: mejoría  $\geq 20$  % según el Colegio Estadounidense de Reumatología

Se imputó como "sin respuesta" a los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado; que no contaban con resultados de ACR20; que abandonaron el seguimiento, o que se retiraron del ensayo.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mejorías en la dactilitis y la entesitis en pacientes con dactilitis o entesitis preexistentes.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mejorías en las manifestaciones cutáneas en pacientes con APs. Sin embargo, RINVOQ no se ha estudiado ni está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas.

#### Respuesta de la función física

En ambos ensayos, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física respecto al valor inicial en comparación con el placebo evaluada según el HAQ-DI a la semana 12 (tabla 14). La diferencia media (IC del 95%) respecto al placebo de la variación en el HAQ-DI respecto al valor inicial a la semana 12 fue de -0.28 (-0.35, -0.22) en el ensayo PsA-I y de -0.21 (-0.30, -0.12) en el ensayo PsA-II.

La proporción de pacientes con respuesta según el HAQ-DI ( $\geq 0.35$  de mejoría respecto al valor inicial en la puntuación del HAQ-DI) a la semana 12 en el ensayo PsA-I y el ensayo PsA-II fue del 58 % y 45 %, respectivamente, en pacientes que recibían RINVOQ 15 mg, y del 33 % y 27 %, respectivamente, en los que recibían el placebo.

#### Respuesta radiográfica

En el ensayo PsA-I, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como la variación respecto al valor inicial en el índice total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular a la semana 24.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg inhibió la progresión del daño estructural de las articulaciones frente al placebo en la semana 24 (tabla 16). Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular concordaron con los resultados generales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (variación en el ITSm  $\leq 0$ ) a la semana 24 fue del 93 % en los que recibían RINVOQ 15 mg y del 89 % en los que recibían el placebo.

**Tabla 16: Variaciones radiográficas en el ensayo PsA-I**

	PBO (N = 392) Media (DE)	RINVOQ 15 mg (N = 407) Media (DE)	Diferencia estimada frente al PBO en la semana 24 (IC del 95 %) <sup>a</sup>
<b>ITSm</b>			
Inicio	13.32 (31.2)	13.14 (42.4)	
Semana 24 <sup>b</sup>	0.23 (0.07)	-0.02 (0.04)	-0.25 (-0.41, -0.09)

Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; ITSm: índice total de Sharp modificado; MC: mínimos cuadrados; PBO: placebo

<sup>a</sup> Las medias de los MC e IC del 95% se basan en un modelo de coeficientes aleatorios adaptado al valor de ITSm con ajustes para tiempo, grupo de tratamiento, uso actual de FARME (sí/no), interacción de tratamiento de grupo por tiempo, con pendientes aleatorias e intersección aleatoria.

<sup>b</sup> Se presentan la tasa lineal de progresión estructural estimada en la semana 24 y los errores estándar.

#### Otros desenlaces relativos a la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el SF-36. En ambos ensayos, los pacientes que recibían RINVOQ 15 mg presentaron una mejoría significativamente mayor respecto al valor inicial en la puntuación de resumen de componentes físicos que con el placebo en la semana 12. También se observó una mayor mejoría en la puntuación de resumen de componentes mentales y en los 8 dominios del SF-36 que con el placebo.

Los pacientes que recibían RINVOQ 15 mg mostraron una mayor mejoría respecto al valor inicial en el agotamiento, medido según la puntuación del FACIT-F, a la semana 12 que con el placebo en ambos ensayos.

#### 14.3 Dermatitis atópica

Se evaluó la eficacia de RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinib) 15 mg y 30 mg una vez al día en tres ensayos multicéntricos aleatorizados y doblemente enmascarados de fase 3 (AD-1, AD-2, AD-3; NCT03569293, NCT03607422 y NCT03568318, respectivamente) en un total de 2584 pacientes (mayores de 12 años). RINVOQ se evaluó en 344 pacientes pediátricos y 2240 pacientes adultos con dermatitis atópica (DA) de moderada a intensa que no estaba bien controlada con medicamentos tópicos.

La intensidad de la enfermedad al inicio se definió mediante una puntuación de la evaluación global del investigador (vIGA-AD) validada  $\geq 3$  en la evaluación global de la DA con una escala de intensidad de 0 a 4, una puntuación del índice de intensidad y área con eccema (EASI)  $\geq 16$ , una afectación mínima del área de superficie corporal (ASC)  $\geq 10$  % y la puntuación semanal promedio de la escala de calificación numérica (NRS) del peor prurito  $\geq 4$ . En total, el 57% de los pacientes eran varones y el 69% eran blancos. La media de edad al inicio era de 34 años (de 12 a 75 años) y el 13% de los pacientes tenían de 12 a menos de 18 años. Al inicio, el 49 % de los pacientes tenían una puntuación vIGA-AD de 3 (DA moderada) y el 51 % tenía una puntuación vIGA-AD de 4 (DA grave). La puntuación media inicial del EASI era de 29 y la puntuación semanal promedio inicial de la NRS de peor prurito era de 7. Aproximadamente el 52% de los pacientes habían tenido exposición previa a tratamiento sistémico para la DA.

En los tres ensayos, los pacientes recibieron RINVOQ una vez al día en dosis orales de 15 mg, 30 mg o el placebo equivalente por 16 semanas. En el ensayo AD-3, los pacientes también recibieron RINVOQ o el placebo con corticosteroides tópicos (CET) concomitantes por 16 semanas.

En los tres ensayos se cuantificaron los dos criterios principales de valoración de proporción de pacientes con una puntuación vIGA-AD de 0 (ausente) o 1 (casi ausente) con una mejoría de al menos 2 puntos y proporción de pacientes con EASI-75 (mejoría de al menos un 75% en la puntuación del EASI respecto al valor inicial) a la semana 16. Los criterios secundarios de valoración eran EASI-90 y EASI-100 a la semana 16 y la proporción de pacientes con reducción de la picazón (mejoría  $\geq 4$  puntos respecto al valor inicial en la NRS de peor prurito) a las semanas 1, 4 y 16. En los ensayos AD-1 y AD-2, la proporción de pacientes con reducción del dolor (mejoría  $\geq 4$  puntos en la escala NRS de síntomas de dermatitis atópica [ADerm-SS] de dolor cutáneo) respecto al valor inicial hasta la semana 16 fue un criterio secundario de valoración.

Respuesta clínica

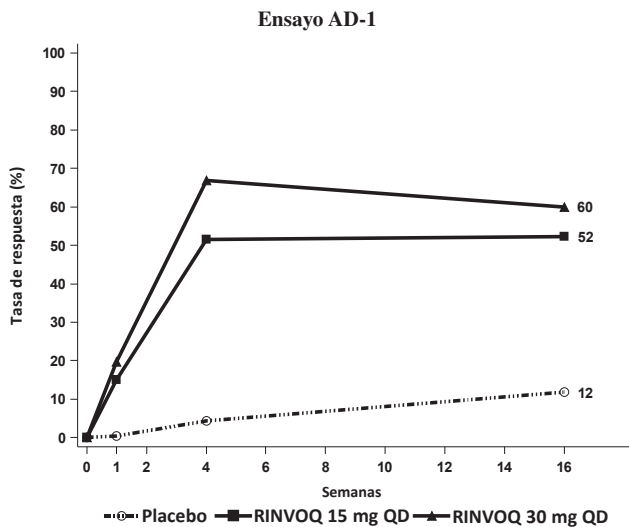
Ensayos de monoterapia (AD-1 y AD-2)

Los resultados de los ensayos con RINVOQ en monoterapia (AD-1 y AD-2) se presentan en la Tabla 17. En la figura 3, se presenta la proporción de pacientes con una mejoría  $\geq 4$  puntos en la NRS de peor prurito a las semanas 1, 4 y 16 para los ensayos AD-1 y AD-2.

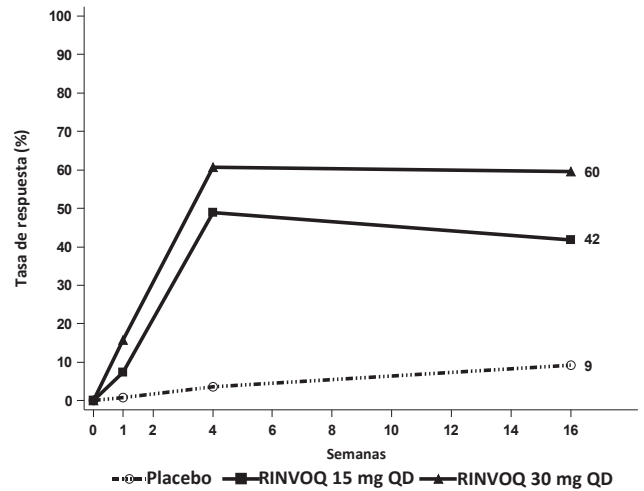
**Tabla 17: Resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia a la semana 16 en pacientes con DA de moderada a intensa**

	Ensayo AD-1			Ensayo AD-2		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
<b>Cantidad de pacientes aleatorizados</b>	281	281	285	278	276	282
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8%	48%	62%	5%	39%	52%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		40% (33%, 46%)	54% (47%, 60%)	34% (28%, 40%)	47% (41%, 54%)	60% (53%, 66%)
EASI-75 <sup>a</sup>	16%	70%	80%	13%	60%	73%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95%)		53% (46%, 60%)	63% (57%, 70%)	47% (40%, 54%)	60% (53%, 66%)	73% (66%, 80%)
EASI-90 <sup>a</sup>	8%	53%	66%	5%	42%	58%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		45% (39%, 52%)	58% (51%, 64%)	37% (31%, 43%)	53% (47%, 59%)	60% (53%, 66%)
EASI-100 <sup>a</sup>	2%	17%	27%	1%	14%	19%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95%)		15% (10%, 20%)	25% (20%, 31%)	13% (9%, 18%)	18% (13%, 23%)	18% (13%, 23%)
<b>Cantidad de pacientes con puntuación inicial en la NRS de peor prurito <math>\geq 4</math></b>	272	274	280	274	270	280
Mejoría $\geq 4$ puntos en la NRS de peor prurito <sup>c</sup>	12%	52%	60%	9%	42%	60%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		40% (33%, 48%)	48% (41%, 55%)	33% (26%, 39%)	50% (44%, 57%)	60% (53%, 66%)
<b>Cantidad de pacientes con puntuación inicial en la NRS ADerm-SS de dolor cutáneo <math>\geq 4</math></b>	233	237	249	247	237	238
Mejoría $\geq 4$ puntos en la NRS de peor prurito <sup>d</sup>	15%	54%	63%	13%	49%	65%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		39% (31%, 47%)	49% (41%, 56%)	36% (28%, 43%)	52% (44%, 59%)	65% (58%, 72%)

**Figura 3. Proporción de pacientes con DA de moderada a grave con mejoría  $\geq 4$  puntos en la NRS de peor prurito en los ensayos de monoterapia**



Ensayo AD-2



La exploración de la edad, el sexo, la raza, el peso y el tratamiento sistémico previo con inmunodepresores no identificó diferencias en la respuesta a RINVOQ entre estos subgrupos en los ensayos AD-1 y AD-2.

Ensayo con CET concomitantes (AD-3)

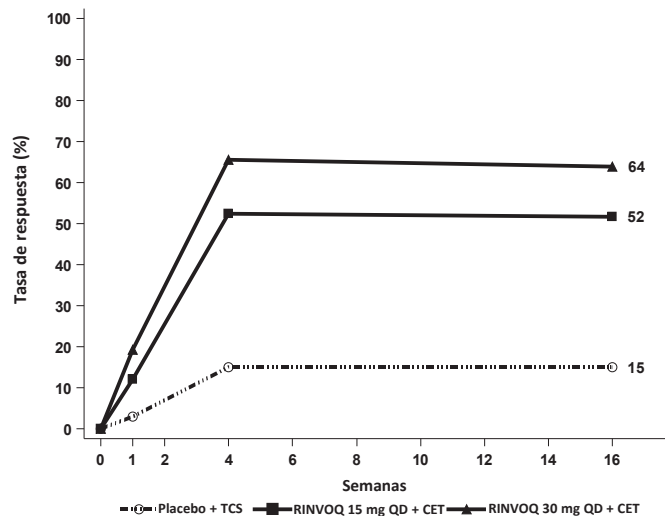
Los resultados del ensayo de RINVOQ con CET concomitantes (AD-3) se presentan en la tabla 18. En la figura 4 se presenta la proporción de pacientes con una mejoría  $\geq 4$  puntos en la NRS de peor prurito a las semanas 1, 4 y 16 para el ensayo AD-3.

**Tabla 18: Resultados de eficacia con CET concomitantes a la semana 16 en pacientes con DA de moderada a grave**

	Ensayo AD-3		
	PBO + CET	RINVOQ 15 mg + CET	RINVOQ 30 mg + CET
<b>Cantidad de pacientes aleatorizados</b>	304	300	297
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	11%	40%	59%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		29% (22%, 35%)	48% (41%, 54%)
EASI-75 <sup>a</sup>	26%	65%	77%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		38% (31%, 45%)	51% (44%, 57%)
EASI-90 <sup>a</sup>	13%	43%	63%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		30% (23%, 36%)	50% (43%, 56%)
EASI-100 <sup>a</sup>	1%	12%	23%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		11% (7%, 14%)	21% (16%, 26%)
<b>Cantidad de pacientes con puntuación inicial en la NRS de peor prurito <math>\geq 4</math></b>	294	288	291
Mejoría $\geq 4$ puntos en la NRS de peor prurito <sup>c</sup>	15%	52%	64%
Diferencia respecto al PBO (IC del 95 %)		37% (30%, 44%)	49% (42%, 56%)

Abreviaturas: PBO = placebo  
<sup>a</sup> A partir de la cantidad de pacientes aleatorizados  
<sup>b</sup> Se definió "paciente con respuesta" como aquel con vIGA-AD de 0 o 1 ("ausente" o "casi ausente") con una reducción  $\geq 2$  puntos en una escala ordinal de 0-4  
<sup>c</sup> A partir de la cantidad de pacientes cuya NRS de peor prurito es  $\geq 4$

**Figura 4. Proporción de pacientes con DA de moderada a grave con mejoría  $\geq 4$  puntos en la NRS de peor prurito en el ensayo con CET concomitantes**



La exploración de la edad, el sexo, la raza, el peso y el tratamiento sistémico previo con inmunodepresores no identificó diferencias en la respuesta a RINVOQ entre estos subgrupos en el ensayo AD-3.

**Población de pacientes pediátricos**

En las tablas 19 y 20 se presentan, respectivamente, los resultados de eficacia de los ensayos de RINVOQ en monoterapia (AD-1 y AD-2) y del ensayo de RINVOQ con CET concomitantes (AD-3) a la semana 16 para pacientes pediátricos mayores de 12 años.

**Tabla 19: Resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia para pacientes pediátricos mayores de 12 años con DA de moderada a grave a la semana 16**

	Ensayo AD-1			Ensayo AD-2		
	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	PBO	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg
<b>Cantidad de pacientes pediátricos aleatorizados</b>	40	42	42	36	33	35
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8%	38%	69%	3%	42%	62%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95 %)		31% (14%, 47%)	62% (45%, 78%)	40% (22%, 57%)	60% (42%, 77%)	
EASI-75 <sup>a</sup>	8%	71%	83%	14%	67%	74%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95 %)		63% (47%, 79%)	75% (61%, 89%)	53% (33%, 72%)	61% (42%, 79%)	
<b>Cantidad de pacientes pediátricos con puntuación inicial en la NRS de peor prurito <math>\geq 4</math></b>	39	40	42	36	30	34
<b>Mejoría <math>\geq 4</math> puntos en la NRS de peor prurito<sup>c</sup></b>	15%	45%	55%	3%	33%	50%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95 %)		30% (10%, 49%)	39% (21%, 58%)	31% (13%, 48%)	47% (30%, 65%)	

Abreviaturas: PBO: placebo  
<sup>a</sup> A partir de la cantidad de pacientes aleatorizados  
<sup>b</sup> Se definió "paciente con respuesta" como aquel con vIGA-AD 0 o 1 ("ausente" o "casi ausente") con una reducción  $\geq 2$  puntos en una escala ordinal de 0-4  
<sup>c</sup> A partir de la cantidad de pacientes cuya NRS inicial de peor prurito es  $\geq 4$

**Tabla 20: Resultados de eficacia con CET concomitantes para pacientes pediátricos mayores de 12 años con DA de moderada a grave a la semana 16**

	Ensayo AD-3		
	PBO + CET	RINVOQ 15 mg + CET	RINVOQ 30 mg + CET
<b>Cantidad de pacientes pediátricos aleatorizados</b>	40	39	37
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8%	31%	65%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95%)		23% (7%, 40%)	57% (40%, 75%)
EASI-75 <sup>a</sup>	30%	56%	76%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95%)		26% (5%, 47%)	46% (26%, 65%)
<b>Cantidad de pacientes pediátricos con puntuación inicial en la NRS de peor prurito <math>\geq 4</math></b>	38	36	33
<b>Mejoría <math>\geq 4</math> puntos en la NRS de peor prurito<sup>c</sup></b>	13%	42%	55%
Diferencia respecto del PBO (IC del 95%)		29% (9%, 48%)	41% (21%, 61%)

Abreviaturas: PBO: placebo  
<sup>a</sup> A partir de la cantidad de pacientes aleatorizados  
<sup>b</sup> Se definió "paciente con respuesta" como aquel con vIGA-AD 0 o 1 ("ausente" o "casi ausente") con una reducción  $\geq 2$  puntos en una escala ordinal de 0-4  
<sup>c</sup> A partir de la cantidad de pacientes cuya NRS inicial de peor prurito es  $\geq 4$

**14.4 Colitis ulcerosa**

**Ensayos de inducción (estudio UC-1 y estudio UC-2)**

En dos ensayos de inducción idénticos (UC-1; NCT02819635 y UC-2; NCT03653026), se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 2:1 para recibir RINVOQ 45 mg una vez al día o un placebo durante 8 semanas. Entre los dos ensayos, se analizó a un total de 988 pacientes. En estos ensayos se incluyeron pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que habían tenido una respuesta inadecuada, habían perdido la respuesta o tenían intolerancia a los aminosalicilatos orales, corticoesteroides, inmunodepresores o tratamientos biológicos. A los pacientes inscritos se les permitió recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, metotrexato, antibióticos relacionados con la colitis ulcerosa o corticoesteroides orales (hasta 30 mg/día de prednisona o equivalente). Al inicio, el 38% de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides y el 68% estaban recibiendo aminosalicilatos. Estaba prohibido el uso concomitante de aminosalicilatos orales, azatioprina, 6-mercaptopurina y corticoesteroides intravenosos o rectales. En total, en el 51% de los pacientes el tratamiento anterior con al menos un producto biológico había fallado o no se había tolerado. RINVOQ está indicado para pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más bloqueantes del TNF o no los hayan tolerado [consulte Indicaciones y uso (1.4)].

Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante la puntuación modificada de Mayo (mMS), una escala de puntuación de Mayo de 3 componentes (0-9) que comprende las siguientes subpuntuaciones (0 a 3 por cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS), sangrado rectal (RBS) y hallazgos en una puntuación de endoscopia (ES) interpretada de forma central. Una ES de 2 se definía como eritema notable, la ausencia de un patrón vascular, cualquier friabilidad o erosiones, y una puntuación de 3 se definía como episodios de sangrado y ulceración espontáneos. Los pacientes que se inscribieron tenían una mMS de entre 5 y 9, con una ES de 2 o 3; al inicio, la mediana de la mMS era de 7, el 61% de los pacientes tenían una mMS inicial de entre 5 y 7 y el 39% tenían una mMS de entre 8 y 9.

Al inicio, el 39% y el 37% de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides, el 1% y el 1% de los pacientes estaban recibiendo metotrexato y el 68% y el 69% de los pacientes estaban recibiendo aminosalicilatos en los estudios UC-1 y UC-2, respectivamente. La enfermedad de los pacientes era moderada (mMS  $\leq 7$ ) en el 61% y el 60% de los pacientes y grave (mMS  $> 7$ ) en el 39% y el 40% de los pacientes en los estudios UC-1 y UC-2, respectivamente.

El criterio principal de valoración fue la remisión clínica, que se definió utilizando la mMS en la semana 8. Entre los criterios secundarios de valoración se encontraba la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la mejoría endoscópica histológica en las mucosas (consulte las tablas 21 y 22).



**Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y secundarios clave de la eficacia en la semana 8 - estudio UC-1**

Estudio UC-1			
Criterio de valoración	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día	Diferencia terapéutica frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>			
Población total	N=154 5 %	N = 319 26 %	22% <sup>b</sup> (16, 27)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=78 <1 %	N = 168 18 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=76 9 %	N = 151 35 %	
<b>Respuesta clínica<sup>d</sup></b>			
Población total	N=154 27 %	N = 319 73 %	46% <sup>b</sup> (38, 54)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=78 13 %	N = 168 64 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=76 42 %	N = 151 82 %	
<b>Mejoría endoscópica<sup>e</sup></b>			
Población total	N=154 7 %	N = 319 36 %	29% <sup>b</sup> (23, 36)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=78 2 %	N = 168 27 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=76 13 %	N = 151 47 %	
<b>Mejoría endoscópica histológica en las mucosas<sup>f</sup></b>			
Población total	N=154 7 %	N = 319 30 %	24% <sup>b</sup> (17, 30)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=78 1 %	N = 168 23 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=76 12 %	N = 151 38 %	

<sup>a</sup> Según la mMMS: SFS ≤ 1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>b</sup> p < 0.001, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado según los factores de estratificación de la aleatorización  
<sup>c</sup> El fracaso previo con biológicos incluye la respuesta inadecuada, la pérdida de respuesta o la intolerancia de uno o más tratamientos biológicos para la colitis ulcerosa.  
<sup>d</sup> Según la mMMS: disminución ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al valor inicial y una disminución en RBS ≥ 1 con respecto al valor inicial o un valor absoluto de RBS ≤ 1  
<sup>e</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>f</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3.1 (que indica infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras o granulación de tejidos)

**Tabla 22: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y secundarios clave de la eficacia en la semana 8 - estudio UC-2**

Estudio UC-2			
Criterio de valoración	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día	Diferencia terapéutica frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>			
Población total	N=174 4 %	N = 341 33 %	29% <sup>b</sup> (23, 35)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=89 2 %	N = 173 30 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=85 6 %	N = 168 38 %	
<b>Respuesta clínica<sup>d</sup></b>			
Población total	N=174 25 %	N = 341 74 %	49% <sup>b</sup> (42, 57)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=89 19 %	N = 173 69 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=85 32 %	N = 168 80 %	

Estudio UC-2			
Criterio de valoración	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día	Diferencia terapéutica frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Mejoría endoscópica<sup>e</sup></b>			
Población total	N=174 8 %	N = 341 44 %	35% <sup>b</sup> (29, 42)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=89 5 %	N = 173 37 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=85 12 %	N = 168 51 %	
<b>Mejoría endoscópica histológica en las mucosas<sup>f</sup></b>			
Población total	N=174 6 %	N = 341 37 %	30% <sup>b</sup> (24, 36)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=89 5 %	N = 173 31 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=85 7 %	N = 168 43 %	

<sup>a</sup> Según la mMMS: SFS ≤ 1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>b</sup> p < 0.001, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado según los factores de estratificación de la aleatorización  
<sup>c</sup> El fracaso previo con biológicos incluye la respuesta inadecuada, la pérdida de respuesta o la intolerancia de uno o más tratamientos biológicos para la colitis ulcerosa.  
<sup>d</sup> Según la mMMS: disminución ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al valor inicial y una disminución en RBS ≥ 1 con respecto al valor inicial o un valor absoluto de RBS ≤ 1  
<sup>e</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>f</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3.1 (que indica infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras o granulación de tejidos)

Los estudios UC-1 y UC-2 no se diseñaron para evaluar la relación entre la mejoría endoscópica histológica en las mucosas en la semana 8, la progresión de la enfermedad y los resultados a largo plazo.

**Subpuntuaciones de sangrado rectal y frecuencia de las deposiciones**

Se evaluó el inicio de la respuesta clínica utilizando la SFS y la RBS (puntuación modificada de Mayo [pmMS] parcial). Se definió "respuesta inicial" como una disminución ≥ 1 punto y ≥ 30 % con respecto al inicio en la pmMS y una disminución en la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1. El inicio de la respuesta tuvo lugar incluso a la semana 2 en una proporción mayor de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con el placebo.

**Evaluación endoscópica e histológica**

La normalización del aspecto endoscópico e histológico de las mucosas (remisión endoscópica) se definió como una ES de 0. A la semana 8, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinib) 45 mg una vez al día, en comparación con el placebo, habían logrado la remisión endoscópica (UC-1: 14% frente a 1%, UC-2: 18% frente a 2%). Una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día lograron la remisión endoscópica con una puntuación histológica de Geboes < 2.0 (que indica la ausencia de criptas o lámina propia, y sin aumentos de eosinófilos, destrucción de las criptas, erosiones, ulceración o granulación de tejidos), en comparación con los que recibieron el placebo, a la semana 8 (UC-1: 11% frente a 1%, UC-2: 13% frente a 2%).

**Dolor abdominal o necesidad imperiosa de defecar**

En comparación con el placebo, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día no tuvieron dolor abdominal (UC-1: 47% frente a 23%, UC-2: 54% frente a 24%) o una necesidad imperiosa de defecar (UC-1: 48% frente a 21%, UC-2: 54% frente a 26%) en la semana 8.

**Agotamiento**

En los estudios UC-1 y UC-2, los pacientes tratados con RINVOQ presentaron una mejoría clínicamente significativa en la fatiga, según lo evaluado por el cambio desde el período inicial en el puntaje FACIT-F, en la semana 8, en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se ha establecido el efecto de RINVOQ para mejorar la fatiga después de 8 semanas de inducción.

**Estudio de mantenimiento UC-3**

En el estudio UC-3 (NCT02819635), se volvió a aleatorizar a un total de 451 pacientes que habían recibido RINVOQ 45 mg una vez al día en los estudios UC-1, UC-2 o UC-4 y que habían logrado una respuesta clínica, para recibir RINVOQ 15 mg, 30 mg o placebo una vez al día durante hasta 52 semanas.

El criterio principal de valoración fue la remisión clínica, que se definió utilizando la mMMS en la semana 52. Entre los criterios secundarios de valoración se encontraba la remisión clínica sin el uso de corticoesteroides, la mejoría endoscópica y la mejoría endoscópica histológica en las mucosas (consulte la tabla 23).

**Tabla 23: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y secundarios clave de la eficacia en la semana 52 en el estudio de mantenimiento UC-3**

Criterio de valoración	Placebo	RINVOQ 15 mg una vez al día	Diferencia terapéutica de 15 mg frente al placebo (IC del 95 %)	RINVOQ 30 mg una vez al día	Diferencia terapéutica de 30 mg frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>					
Población total	N=149 12 %	N = 148 42 %	31% <sup>b</sup> (22, 40)	N=154 52 %	39% <sup>b</sup> (30, 48)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=81 7 %	N = 71 41 %		N = 73 49 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=68 18 %	N = 77 44 %		N = 81 54 %	
<b>Remisión clínica sin el uso de corticosteroides<sup>d</sup></b>					
Población total	N=54 22 %	N = 47 57 %	35% <sup>b</sup> (18, 53)	N=58 68 %	45% <sup>b</sup> (29, 62)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=22 14 %	N = 17 71 %		N = 20 73 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=32 28 %	N = 30 49 %		N = 38 65 %	
<b>Mejoría endoscópica<sup>e</sup></b>					
Población total	N=149 14 %	N = 148 49 %	34% <sup>b</sup> (25, 44)	N=154 62 %	46% <sup>b</sup> (37, 56)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=81 8 %	N = 71 43 %		N = 73 56 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=68 22 %	N = 77 54 %		N = 81 67 %	
<b>Mejoría endoscópica histológica en las mucosas<sup>f</sup></b>					
Población total	N=149 12 %	N = 148 35 %	24% <sup>b</sup> (15, 33)	N=154 50 %	37% <sup>b</sup> (28, 47)
Fracaso previo con biológicos <sup>c</sup>	N=81 5 %	N = 71 33 %		N = 73 48 %	
Sin fracaso previo con biológicos	N=68 20 %	N = 77 37 %		N = 81 52 %	

<sup>a</sup> Según la mMS: SFS ≤ 1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>b</sup> p < 0.001, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación de la aleatorización  
<sup>c</sup> El fracaso previo con biológicos incluye la respuesta inadecuada, la pérdida de respuesta o la intolerancia de uno o más tratamientos biológicos para la colitis ulcerosa.  
<sup>d</sup> Remisión clínica según la mMS a la semana 52 y sin el uso de corticosteroides durante ≥ 90 días inmediatamente antes de la semana 52 entre pacientes que habían logrado la remisión clínica al final del tratamiento de inducción  
<sup>e</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad  
<sup>f</sup> ES ≤ 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes ≤ 3.1 (que indica infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras o granulación de tejidos)

No se evaluó en el estudio UC-3 la relación entre la mejoría endoscópica histológica en las mucosas en la semana 52, la progresión de la enfermedad y los resultados a largo plazo después de la semana 52.

#### Evaluación endoscópica e histológica

La normalización del aspecto endoscópico e histológico de las mucosas (remisión endoscópica) se definió como una ES de 0. En el estudio UC-3, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día lograron la remisión endoscópica en la semana 52, en comparación con el placebo (24% y 26% frente al 6%). Una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día lograron la remisión endoscópica con una puntuación histológica de Geboes < 2.0 en la semana 52, en comparación con el placebo (18 % y 19 % frente al 5 %).

#### Dolor abdominal o necesidad imperiosa de defecar

A la semana 52, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día no tenían dolor abdominal (46 %, 55 % y 21 %, respectivamente) ni una necesidad imperiosa de defecar (56 %, 64 % y 17 %, respectivamente), en comparación con el placebo.

## 14.5 Enfermedad de Crohn

### Ensayos de inducción (estudio CD-1 y estudio CD-2)

En dos ensayos de inducción, CD-1 (NCT03345836) y CD-2 (NCT03345849), se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 2:1 para recibir RINVOQ 45 mg o placebo una vez al día durante 12 semanas. Se evaluó la eficacia en una población de 857 pacientes (419 pacientes en CD-1 y 438 pacientes en CD-2) con enfermedad de Crohn (CD) de moderada a severamente activa, con un puntaje inicial del Índice de Actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) de al menos 220 y un puntaje Endoscópico simple revisado centralmente para la enfermedad de Crohn (SES-CD) de ≥ 6 o ≥ 4 para la enfermedad ileal aislada, excluyendo el componente de estrechamiento. En CD-1, todos los pacientes presentaron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes al tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso biológico previo). En CD-2, el 45 % (197/438) de los pacientes tuvo una respuesta inadecuada o fueron intolerantes al tratamiento con uno o más tratamientos biológicos (fracaso biológico previo). Se permitió a los pacientes inscritos en ambos estudios administrar dosis estables de antibióticos, aminosalicilatos o metotrexato relacionados con la CD. Se permitieron los corticosteroides concomitantes (hasta 30 mg/día de prednisona o equivalente) en la inscripción; la reducción se inició en la semana 4.

En CD-1, los pacientes tenían una edad media de 37 años (rango de 18 a 74 años); 46 % eran mujeres; y 72 % se identificaron como blancos, 21 % como asiáticos, 6 % como negros o afroamericanos, 0.5 % como indoamericanos o nativos de Alaska y 0.5 % como grupos raciales múltiples. En EC-2, los pacientes tenían una edad media de 40 años (rango de 18 a 74 años); 45 % eran mujeres; y 74 % se identificaron como blancos, 20 % como asiáticos, 4 % como negros o afroamericanos y 2 % como grupos raciales múltiples.

Al inicio, el 36 % y el 37 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides, el 7 % y el 3 % de los pacientes estaban recibiendo metotrexato, el 15 % y el 24 % de los pacientes estaban recibiendo aminosalicilatos y el 2 % y el 1 % de los pacientes estaban recibiendo antibióticos relacionados con la CD en los estudios CD-1 y CD-2, respectivamente.

Los criterios coprimarios de valoración fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (según CAI) en la semana 12 y la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta endoscópica (según SES-CD) en la semana 12. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la respuesta clínica, la remisión libre de corticosteroides y la remisión endoscópica (consulte la Tabla 24 y la Tabla 25).

**Tabla 24: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y adicionales de la eficacia en el estudio de inducción CD-1**

Criterio de valoración	CD-1		
	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día	Diferencia terapéutica frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Criterios coprimarios de valoración en la semana 12</b>			
Remisión clínica <sup>a</sup>	N = 146 18%	N = 273 36%	17% (9, 25)*
Respuesta endoscópica <sup>b</sup>	N = 146 3%	N = 273 34%	30% (24, 36)*
<b>Criterios de valoración adicionales en la semana 12</b>			
Respuesta clínica (CR-100) <sup>c</sup>	N = 146 31%	N = 273 54%	22% (13, 31)*
Remisión clínica sin corticosteroides en pacientes con corticosteroides en el período inicial <sup>a,d</sup>	N = 53 11%	N = 96 30%	17% (5, 29)**
Remisión endoscópica <sup>e</sup>	N = 146 3%	N = 273 19%	15% (10, 21)*

\* p < 0.001, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación de la aleatorización

\*\* p < 0.01, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación de la aleatorización

<sup>a</sup> CDAI < 150

<sup>b</sup> Disminución en SES-CD > 50 % desde el período inicial del estudio de inducción (o para pacientes con SES-CD de 4 en el período inicial del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos desde el período inicial del estudio de inducción)

<sup>c</sup> Disminución de al menos 100 puntos en el CDAI desde el período inicial

<sup>d</sup> Interrupción del tratamiento con corticosteroides y logro de la remisión clínica entre los pacientes en tratamiento con corticosteroides en el período inicial

<sup>e</sup> SES-CD ≤ 4 y ningún subpuntaje individual > 1 en cualquier variable individual

**Tabla 25: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y adicionales de la eficacia en el estudio de inducción CD-2**

CD-2			
Criterio de valoración	Placebo	RINVOQ 45 mg una vez al día	Diferencia de tratamiento frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Criterios coprimarios de valoración en la semana 12</b>			
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>			
Población total	N = 143 23%	N = 295 46%	24% (15, 32)*
Fracaso biológico previo	N = 62 7%	N = 135 42%	
Sin fracaso biológico previo	N = 81 35%	N = 160 50%	
<b>Respuesta endoscópica<sup>b</sup></b>			
Población total	N = 143 13%	N = 295 46%	33% (26, 41)*
Fracaso biológico previo	N = 62 10%	N = 135 39%	
Sin fracaso biológico previo	N = 81 15%	N = 160 51%	
<b>Criterios de valoración adicionales en la semana 12</b>			
<b>Respuesta clínica (CR-100)<sup>c</sup></b>			
Población total	N = 143 40%	N = 295 64%	24% (15, 33)*
Fracaso biológico previo	N = 62 25%	N = 135 66%	
Sin fracaso biológico previo	N = 81 52%	N = 160 62%	
<b>Remisión clínica sin corticosteroides en pacientes con SC en el período inicial<sup>a,d</sup></b>			
Población total	N = 54 13%	N = 108 40%	27% (14, 39)*
Fracaso biológico previo	N = 29 7%	N = 60 35%	
Sin fracaso biológico previo	N = 25 20%	N = 48 46%	
<b>Remisión endoscópica<sup>e</sup></b>			
Población total	N = 143 8%	N = 295 30%	22% (16, 29)*
Fracaso biológico previo	N = 62 3%	N = 135 22%	
Sin fracaso biológico previo	N = 81 11%	N = 160 37%	

\* p < 0.001, diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación de la aleatorización

<sup>a</sup> CDAI < 150

<sup>b</sup> Disminución en SES-CD > 50 % desde el período inicial del estudio de inducción (o para pacientes con SES-CD de 4 en el período inicial del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos desde el período inicial del estudio de inducción)

<sup>c</sup> Disminución de al menos 100 puntos en el CDAI desde el período inicial

<sup>d</sup> Interrupción del tratamiento con corticosteroides y logro de la remisión clínica entre los pacientes en tratamiento con corticosteroides en el período inicial

<sup>e</sup> SES-CD ≤ 4 y ningún subpuntaje individual > 1 en cualquier variable individual

La aparición de la respuesta clínica basada en el CDAI se observó a partir de las dos semanas en los estudios CD-1 y CD-2, con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta clínica en la semana 2 en los pacientes tratados con RINVOQ en comparación con el placebo.

En los estudios CD-1 y CD-2, se observaron reducciones en la frecuencia de las deposiciones y el dolor abdominal en una mayor proporción de pacientes tratados con el régimen de inducción de RINVOQ 45 mg en comparación con el placebo en la semana 12.

En los estudios CD-1 y CD-2, los pacientes tratados con RINVOQ presentaron una mejoría clínicamente significativa en la fatiga, según lo evaluado por el cambio desde el período inicial en el puntaje FACIT-F, en la semana 12, en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se ha establecido el efecto de RINVOQ para mejorar la fatiga después de 12 semanas de inducción.

**Tabla 26: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y adicionales de la eficacia en la semana 52 en el estudio de mantenimiento CD-3**

El análisis de eficacia para CD-3 (NCT03345823) evaluó a 343 pacientes que respondieron a 12 semanas de tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día. Los pacientes se volvieron a aleatorizar para recibir un régimen de mantenimiento de RINVOQ 15 mg o 30 mg una vez al día o placebo durante 52 semanas, lo que representa un total de al menos 64 semanas de tratamiento.

Los criterios coprimarios de valoración de la remisión clínica (por CDAI) y la respuesta endoscópica (por SES-CD) se evaluaron en la semana 52. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la remisión clínica sin corticosteroides, el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión endoscópica y el logro de la remisión clínica y endoscópica, en la semana 52 (consulte la Tabla 26).

**Tabla 26: Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración principales y adicionales de la eficacia en la semana 52 en el estudio de mantenimiento CD-3**

Criterio de valoración	Placebo <sup>+</sup>	RINVOQ 15 mg Una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día	Diferencia terapéutica de 15 mg frente al placebo (IC del 95 %)	Tratamiento Diferencia de 30 mg frente al placebo (IC del 95 %)
<b>Criterios coprimarios de evaluación</b>					
<b>Remisión clínica<sup>a</sup></b>					
Población total	N = 111 14%	N = 113 42%	N = 119 55%	29% (18, 39)*	40% (29, 51)*
Fracaso biológico previo	N = 87 13%	N = 85 35%	N = 90 54%		
Sin fracaso biológico previo	N = 24 21%	N = 28 61%	N = 29 55%		
<b>Respuesta endoscópica<sup>b</sup></b>					
Población total	N = 111 7%	N = 113 28%	N = 119 41%	22% (13, 32)*	34% (25, 44)*
Fracaso biológico previo	N = 87 5%	N = 85 22%	N = 90 42%		
Sin fracaso biológico previo	N = 24 17%	N = 28 45%	N = 29 38%		
<b>Criterios de valoración adicionales</b>					
<b>Remisión clínica sin el uso de corticosteroides<sup>c</sup></b>					
Población total	N = 111 14%	N = 113 42%	N = 119 53%	29% (18, 39)*	38% (27, 49)*
Fracaso biológico previo	N = 87 13%	N = 85 35%	N = 90 52%		
Sin fracaso biológico previo	N = 24 21%	N = 28 61%	N = 29 55%		
<b>Mantenimiento de la remisión clínica<sup>d</sup></b>					
Población total	N = 73 22%	N = 72 51%	N = 79 67%	32% (18, 46)*	43% (29, 57)*
Fracaso biológico previo	N = 56 20%	N = 50 46%	N = 55 69%		
Sin fracaso biológico previo	N = 17 29%	N = 22 64%	N = 24 63%		
<b>Remisión endoscópica<sup>e</sup></b>					
Población total	N = 111 5%	N = 113 19%	N = 119 30%	14% (6, 22)*	25% (15, 34)*
Fracaso biológico previo	N = 87 3%	N = 85 14%	N = 90 30%		
Sin fracaso biológico previo	N = 24 13%	N = 28 32%	N = 29 31%		
<b>Remisión clínica y endoscópica</b>					
Población total	N = 111 4%	N = 113 16%	N = 119 26%	13% (6, 21)*	22% (14, 31)*
Fracaso biológico previo	N = 87 2%	N = 85 13%	N = 90 26%		
Sin fracaso biológico previo	N = 24 8%	N = 28 25%	N = 29 28%		



Criterio de valoración	Placebo <sup>a</sup>	RINVOQ 15 mg Una vez al día	RINVOQ 30 mg una vez al día	Diferencia terapéutica de 15 mg frente al placebo (IC del 95 %)	Tratamiento Diferencia de 30 mg frente al placebo (IC del 95 %)
------------------------	----------------------	-----------------------------	-----------------------------	---	---

<sup>a</sup> El grupo de placebo constó de pacientes que alcanzaron una respuesta clínica según el CDAI con RINVOQ 45 mg al final del estudio de inducción y se aleatorizaron para recibir placebo al comienzo del tratamiento de mantenimiento.

\*  $p < 0.001$ , diferencia terapéutica ajustada (IC del 95 %) en función del método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación de la aleatorización

<sup>a</sup> CDAI < 150

<sup>b</sup> Disminución en SES-CD > 50 % desde el período inicial del estudio de inducción (o para pacientes con una SES-CD de 4 en el período inicial del estudio de inducción, al menos una reducción de 2 puntos desde el período inicial del estudio de inducción)

<sup>c</sup> Sin corticosteroides durante 90 días antes de la semana 52 y el logro de la remisión clínica. Entre el subconjunto de pacientes que recibían corticosteroides en el período inicial de inducción, el 48 % (N = 44) en el grupo con RINVOQ 15 mg, el 44 % (N = 45) en el grupo con RINVOQ 30 mg y el 7 % (N = 46) en el grupo con placebo estuvieron libres de corticosteroides durante 90 días antes de la semana 52 y en remisión clínica.

<sup>d</sup> Definida como el logro de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica en el ingreso al estudio de mantenimiento.

<sup>e</sup> SES-CD ≤ 4 y ningún subpunteaje > 1 en ninguna variable individual

En la semana 52, se observaron reducciones en la frecuencia de deposiciones y dolor abdominal en una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con el placebo.

#### 14.6 Espondilitis anquilosante

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día en dos estudios multicéntricos aleatorizados, doblemente enmascarados y controlados con placebo en pacientes mayores de 18 años con espondilitis anquilosante activa, en función de una puntuación del índice de actividad de la espondilitis anquilosante (BASDAI) ≥ 4 y una puntuación de la evaluación del dolor de espalda total por parte del paciente ≥ 4.

El AS-I (NCT03178487) fue un ensayo de 14 semanas de duración en 187 pacientes con espondilitis anquilosante que tuvieron una respuesta inadecuada a un mínimo de dos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no toleraron los AINE o para quienes estos estaban contraindicados, y que no habían estado expuestos anteriormente a FARMÉ biológicos. Al inicio, los pacientes habían tenido síntomas de espondilitis anquilosante durante un promedio de 14.4 años, y aproximadamente el 16% de los pacientes estaban recibiendo un FARMÉ concomitante. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día o un placebo. En la semana 14, a todos los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir el placebo se les cambió el tratamiento a RINVOQ 15 mg una vez al día. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta en la evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis 40 (ASAS40) en la semana 14.

El AS-II (NCT 04169373) fue un ensayo de 14 semanas de duración en 420 pacientes con espondilitis anquilosante que tenían respuesta inadecuada a 1 o 2 FARMÉ biológicos. Al inicio, los pacientes habían tenido síntomas de espondilitis anquilosante durante un promedio de 12.8 años, y aproximadamente el 31% de los pacientes estaban recibiendo un FARMÉ concomitante. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día o un placebo. En la semana 14, a todos los pacientes que habían sido aleatorizados para recibir el placebo se les cambió el tratamiento a RINVOQ 15 mg una vez al día. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta en la evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis 40 (ASAS40) en la semana 14.

#### Respuesta clínica

En ambos ensayos, una proporción considerablemente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron una respuesta ASAS40 en comparación con el placebo a la semana 14 (tabla 27, figura 5).

Tras la evaluación del sexo, el índice de masa corporal (IMC) inicial y las concentraciones iniciales de hsCRP, no se determinó que hubiese diferencias en la respuesta a RINVOQ entre estos subgrupos, a la semana 14.

Tabla 27: Respuesta clínica a la semana 14

	Ensayo AS-I Sin tratamiento previo con FARMÉb			Ensayo AS-II RI a FARMÉb		
	PBO (N = 94)	RINVOQ 15 mg (N = 93)	Diferencia respecto al PBO (IC del 95%)	PBO (N = 209)	RINVOQ 15 mg (N = 211)	Diferencia respecto al PBO (IC del 95%)
ASAS40 <sup>a</sup> (%)	25.5	50.5	25 (12, 38)	18.2	44.5	26 (18, 35)
ASAS20 <sup>a</sup> (%)	39.4	63.4	24 (10, 38)	38.3	65.4	27 (18, 36)

Abreviaturas: ASAS20 (o 40): mejoría ≥ 20 % (o ≥ 40 %) según la evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis; FARMÉb: fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad biológico; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada

<sup>a</sup> Una respuesta ASAS20 (o ASAS40) se define como una mejoría ≥ 20 % (o ≥ 40 %) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de ≥ 1 (≥ 2) unidades (intervalo: 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (global por el paciente, dolor de espalda total, función, e inflamación), y sin empeoramiento en el posible dominio restante (definido como un empeoramiento ≥ 20 % y ≥ 1 unidad para la ASAS20, o definido como un empeoramiento > 0 unidades en el caso de la ASAS40).

Para los criterios binarios de valoración, los resultados de la semana 14 se obtienen en función de la imputación de los pacientes que no habían respondido (ensayo AS-I) y la imputación de los pacientes que no habían respondido en conjunto con una imputación múltiple (ensayo AS-II).

El tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mejorías en los componentes individuales de los criterios de la respuesta ASAS40 en comparación con el placebo (tabla 28).

Tabla 28: Componentes de ASAS y otros parámetros de actividad de la enfermedad<sup>a</sup>

Grupo de tratamiento	Ensayo AS-I Sin tratamiento previo con FARMÉb		Ensayo AS-II RI a FARMÉb	
	PBO	RINVOQ 15 mg	PBO	RINVOQ 15 mg
N	94	93	209	211
<b>Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente<sup>b</sup></b>				
Inicio	6.8 (1.66)	6.6 (1.81)	7.2 (1.40)	7.4 (1.48)
Semana 14	5.4 (1.97)	3.8 (2.44)	5.9 (2.13)	4.3 (2.36)
<b>Dolor de espalda total<sup>b</sup></b>				
Inicio	6.7 (1.78)	6.8 (1.77)	7.4 (1.43)	7.5 (1.48)
Semana 14	5.0 (2.27)	3.7 (2.39)	5.9 (2.09)	4.4 (2.48)
<b>BASFI<sup>b</sup></b>				
Inicio	5.54 (2.17)	5.35 (2.36)	6.18 (1.87)	6.28 (2.03)
Semana 14	4.21 (2.26)	3.14 (2.37)	5.09 (2.21)	3.98 (2.45)
<b>Inflamación<sup>c</sup></b>				
Inicio	6.66 (1.90)	6.51 (1.99)	6.75 (1.55)	6.88 (1.84)
Semana 14	4.61 (2.13)	3.40 (2.16)	5.11 (2.30)	3.87 (2.50)
<b>hsCRP (mg/l)</b>				
Inicio	11.02 (10.85)	8.90 (12.42)	14.71 (17.54)	15.30 (20.53)
Semana 14	11.72 (15.93)	2.23 (3.56)	15.31 (17.55)	3.82 (8.26)

Abreviaturas: ASAS: evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis; BASFI: índice de funcionalidad de la espondilitis anquilosante de Bath; FARMÉb: fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad biológico; hsCRP: proteína C-reactiva de alta sensibilidad; RI: respuesta inadecuada; PBO: placebo; BASDAI: índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath

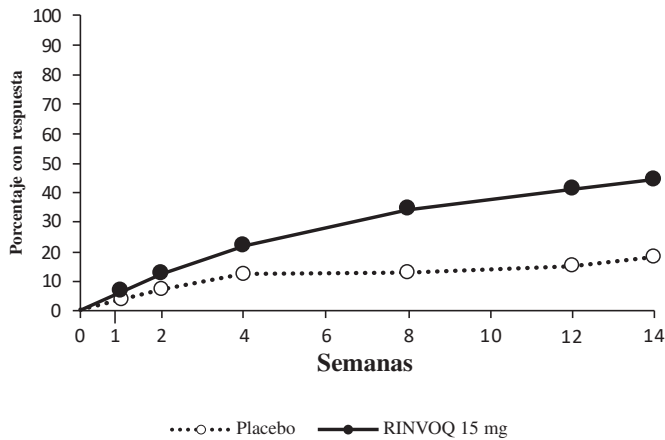
Los resultados se obtienen en función de los datos observados procedentes de pacientes que contaban con observaciones iniciales.

<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).

<sup>b</sup> Escala de evaluación numérica (NRS): 0: mejor; 10: peor

<sup>c</sup> Media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI que evalúan la intensidad y duración de la rigidez matutina: 0: mejor; 10: peor

**Figura 5. Porcentaje de pacientes que lograron ASAS40 en el ensayo AS-II\***



\*Los resultados se obtienen en función de la imputación de los pacientes que no habían respondido en conjunto con una imputación múltiple.

**Otros desenlaces relativos a la salud**

En el ensayo AS-II, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías considerables en la calidad de vida relacionada con la salud, según la escala de calidad de vida en la espondilitis anquilosante (ASQoL) en comparación con el placebo, a la semana 14. En el ensayo AS-I, también se observó una mejoría en la ASQoL en comparación con el placebo.

**Entesitis**

En el ensayo AS-II, los pacientes con entesitis preexistente que recibieron tratamiento con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría considerable en la entesitis, en comparación con el placebo, según la variación a partir del inicio en la puntuación de la espondilitis anquilosante y entesitis de Maastricht (MASES) a la semana 14. En el ensayo AS-I, también se observó una mejoría en la MASES en comparación con el placebo.

**Movilidad vertebral**

En el ensayo AS-II, los pacientes que recibieron tratamiento con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría considerable en la movilidad vertebral, en comparación con el placebo, según la variación a partir del inicio en el índice de metrología de la espondilitis anquilosante de Bath (BASMI) a la semana 14. En el ensayo AS-I, también se observó una mejoría en la BASMI en comparación con el placebo.

**14.7 Espondiloartrosis axial no radiográfica**

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo en pacientes mayores de 18 años con espondiloartrosis axial no radiográfica. El nr-axSpA (NCT04169373) fue un ensayo controlado con placebo de 52 semanas de duración en 314 pacientes (de los cuales 313 pacientes recibieron el tratamiento en estudio) con espondiloartrosis axial no radiográfica que tuvieron una respuesta inadecuada a un mínimo de dos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no toleraron los AINE o para quienes estos estaban contraindicados. Los pacientes debían tener signos objetivos de inflamación, evidenciada por elevaciones de la proteína C reactiva (CRP) (definidas como > al límite superior de la normalidad) o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), sin indicios radiográficos definitivos de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes tenían enfermedad activa, según la definición del Índice de actividad de la enfermedad de Bath de la espondilitis anquilosante (BASDAI)  $\geq 4$ , y una puntuación en la evaluación del dolor de espalda total  $\geq 4$  en una escala de calificación numérica (NRS) de 0-10 en las consultas de selección y de inicio. Al inicio, aproximadamente el 29.1% de los pacientes recibían un FARMEd concomitante. El 32.9% de los pacientes habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a tratamientos FARMEd. Los pacientes recibieron RINVOQ 15 mg una vez al día o un placebo. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta en la evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis 40 (ASAS40) en la semana 14.

**Respuesta clínica**

En el ensayo nr-axSpA, una proporción considerablemente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron una respuesta ASAS40 en comparación con el placebo a la semana 14 (tabla 29, figura 6).

Tras la evaluación del sexo, el IMC inicial, la duración de los síntomas de la espondiloartrosis axial no radiográfica, la concentración inicial de hsCRP, la sacroilitis por RM y el uso previo de FARMEd, no se determinó que hubiese diferencias en la respuesta a RINVOQ entre estos subgrupos a la semana 14.

**Tabla 29: Respuesta clínica a la semana 14**

	PBO (N = 157)	RINVOQ 15 mg (N = 156)	Diferencia respecto del PBO (IC del 95%)
ASAS40 <sup>a</sup> (%)	22.3	44.9	22.5 (12.4, 32.5)
ASAS20 <sup>a</sup> (%)	43.3	66.7	23.2 (12.6, 33.8)

Abreviaturas: ASAS20 (o 40): mejoría  $\geq 20$  % (o  $\geq 40$  %) según la evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis; PBO: placebo  
<sup>a</sup> Una respuesta ASAS20 (o ASAS40) se define como una mejoría  $\geq 20$  % (o  $\geq 40$  %) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) unidades (intervalo: 0 a 10) en  $\geq 3$  de 4 dominios (global por el paciente, dolor de espalda total, función, e inflamación), y sin empeoramiento en el posible dominio restante (definido como un empeoramiento  $\geq 20$  % y  $\geq 1$  unidad para la ASAS20, o definido como un empeoramiento  $>0$  unidades en el caso de la ASAS40). Para los criterios binarios de valoración, los resultados se obtienen en función de la imputación de los pacientes que no habían respondido conjuntamente con una imputación múltiple.

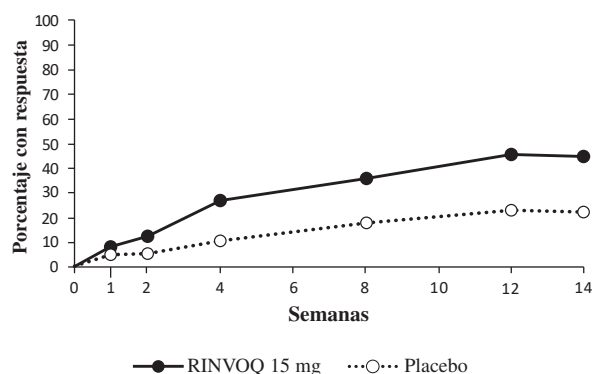
El tratamiento con RINVOQ 15 mg produjo mejorías en los componentes individuales de los criterios de la respuesta ASAS40 en comparación con el placebo (tabla 30).

**Tabla 30: Componentes de ASAS y otros parámetros de actividad de la enfermedad<sup>a</sup>**

Grupo de tratamiento	PBO (N = 157)	RINVOQ 15 mg (N = 156)
<b>Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente<sup>b</sup></b>		
Inicio	7.30 (1.38)	6.99 (1.62)
Semana 14	5.35 (2.31)	4.16 (2.38)
<b>Dolor de espalda total<sup>b</sup></b>		
Inicio	7.29 (1.39)	7.23 (1.55)
Semana 14	5.27 (2.36)	4.29 (2.49)
<b>BASFI<sup>b</sup></b>		
Inicio	5.99 (2.14)	5.89 (2.08)
Semana 14	4.47 (2.42)	3.33 (2.39)
<b>Inflamación<sup>c</sup></b>		
Inicio	6.68 (1.67)	6.60 (1.83)
Semana 14	4.69 (2.36)	3.48 (2.51)
<b>hsCRP (mg/l)</b>		
Inicio	8.75 (12.91)	9.93 (16.17)
Semana 14	7.25 (10.61)	2.84 (4.90)

Abreviaturas: ASAS: evaluación de la sociedad internacional de la espondiloartritis; BASFI: índice de funcionalidad de la espondilitis anquilosante de Bath; hsCRP: proteína C-reactiva de alta sensibilidad; PBO: placebo  
<sup>a</sup> Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).  
<sup>b</sup> Escala de evaluación numérica (NRS): 0: mejor; 10: peor  
<sup>c</sup> Media de las preguntas 5 y 6 de las puntuaciones del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) que evalúan la intensidad y duración de la rigidez matutina: 0: mejor; 10: peor

**Figura 6. Porcentaje de pacientes que lograron ASAS40\***



\*Los resultados se obtienen en función de la imputación de los pacientes que no habían respondido en conjunto con una imputación múltiple.

## Otros desenlaces relativos a la salud

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías considerables en la calidad de vida relacionada con la salud, según la escala de calidad de vida en la espondilitis anquilosante (ASQoL) en comparación con el placebo, a la semana 14.

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### Presentación

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ® (upadacitinib) se presentan como:

- 15 mg: oblongos biconvexos y de color morado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con “a15” en una cara.  
30 comprimidos en un frasco; NDC: 0074-2306-30
- 30 mg: oblongos biconvexos y de color rojo; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con “a30” en una cara.  
30 comprimidos en un frasco; NDC: 0074-2310-30
- 45 mg: oblongos biconvexos y de color amarillo a amarillo moteado; miden 14 x 8 mm y están grabados en bajorrelieve con “a45” en una cara.  
28 comprimidos en un frasco; NDC: 0074-1043-28

### Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura de 2 °C a 25 °C (36 °F a 77 °F).

Conservar en su frasco original para resguardarlo de la humedad.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Indique al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

### Infecciones graves

Informe a los pacientes que quizás sean más propensos a presentar infecciones durante el tratamiento con RINVOQ. Indique a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si presentan algún signo o síntoma de infección durante el tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Advierta a los pacientes que el tratamiento con RINVOQ aumenta el riesgo de herpes zóster, que en algunos casos puede ser grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Neoplasias malignas

Informe a los pacientes que RINVOQ podría aumentar su riesgo de padecer determinados cánceres y que se deben hacer exámenes periódicos de la piel mientras usen RINVOQ.

Advierta a los pacientes que debe limitarse la exposición a la luz solar y UV usando ropa protectora y filtro solar de amplio espectro [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Eventos cardiovasculares adversos importantes

Informe a los pacientes que RINVOQ puede aumentar su riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Indique a todos los pacientes, especialmente a los fumadores o exfumadores o a los que tengan otros factores de riesgo cardiovascular, que estén alerta a la aparición de signos y síntomas de eventos cardiovasculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Trombosis

Informe a los pacientes que en los estudios clínicos de RINVOQ se han notificado eventos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan algún signo o síntoma de TVP o EP [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Reacciones de hipersensibilidad

Recomiende a los pacientes que suspendan el uso de RINVOQ y busquen atención médica inmediata si presentan algún signo o síntoma de reacciones alérgicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

### Perforaciones gastrointestinales

Informe a los pacientes que se han notificado perforaciones gastrointestinales en estudios clínicos con RINVOQ y que los factores de riesgo incluyen el uso de AINE, corticosteroides o antecedentes de diverticulitis. Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan dolor abdominal, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos de nueva aparición [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

### Desprendimiento de retina

Informe a los pacientes que se ha notificado desprendimiento de retina en estudios clínicos de RINVOQ. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su proveedor de atención médica si presentan cambios repentinos en la vista mientras reciban RINVOQ [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### Anomalías analíticas

Informe a los pacientes que RINVOQ podría afectar ciertos análisis clínicos, y que tendrán que hacerse análisis de sangre antes y durante el tratamiento con RINVOQ [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

## Vacunaciones

Advierta a los pacientes que deben evitar recibir vacunas elaboradas con microbios vivos durante su tratamiento con RINVOQ. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica que están tomando RINVOQ antes de una posible vacunación [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

### Toxicidad embrionaria-fetal

Advierta a las mujeres con capacidad de procrear o que estén embarazadas que la exposición a RINVOQ durante el embarazo podría causar daño fetal. Indique a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si saben o sospechan que están embarazadas [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deberán usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de la dosis final de upadacitinib [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Indique a las mujeres expuestas a RINVOQ durante el embarazo que existe un programa de vigilancia del embarazo que monitorea los resultados del embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RINVOQ ni por 6 días después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

### Administración

Indique a los pacientes que no mastiquen, trituren ni partan los comprimidos de RINVOQ [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Indique a los pacientes que eviten el consumo de alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con RINVOQ [*consulte interacciones Medicamentosas (7.1)*].

### Residuo de medicación en heces

Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si detectan repetidamente residuos de medicamentos (p. ej., tableta o comprimidos RINVOQ intactos) en heces u ostomía [*consulte advertencias y precauciones (5.11)*].

Fabricado por: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, USA

RINVOQ® es una marca registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019-2023 AbbVie Inc.

Ref: 20080240 Noviembre de 2023

LAB-10629 ENGLISH MASTER

LAB-10657 SPANISH MASTER

abbvie



**GUÍA DEL MEDICAMENTO  
RINVOQ® (RIN-VOKE)  
(upadacitinib)  
comprimidos de liberación prolongada, para  
administración por vía oral**

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?**

**RINVOQ puede causar efectos secundarios graves, tales como:**

**1. Infecciones graves.**

RINVOQ es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. RINVOQ puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Algunas personas han tenido infecciones graves mientras tomaban RINVOQ, tales como tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden diseminarse por todo el cuerpo. Algunas personas murieron debido a estas infecciones.

- Antes de que usted comience su tratamiento con RINVOQ, su proveedor de atención médica deberá hacerle un análisis para determinar si tiene TB.
- Su proveedor de atención médica debe mantenerle bajo observación estrecha para detectar signos y síntomas de TB en el transcurso del tratamiento con RINVOQ.
- No deberá comenzar a tomar RINVOQ si tiene algún tipo de infección, a menos que su proveedor de atención médica le diga que puede hacerlo. Quizás corra un mayor riesgo de contraer culebrilla (herpes zóster).
- **Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ, menciónale a su proveedor de atención médica si:**
  - está recibiendo tratamiento para una infección.
  - ha tenido una infección que no desaparece o que le sigue reapareciendo.
  - tiene diabetes, una enfermedad pulmonar crónica, el VIH o el sistema inmunitario debilitado.
  - tiene TB o ha estado en contacto estrecho con una persona que la tenga.
  - ha tenido culebrilla (herpes zóster).
  - tiene o ha tenido hepatitis B o C.
  - vive o ha vivido en, o viajado a, partes de Estados Unidos (como los valles de los ríos Ohio y Mississippi y el Suroeste del país) donde hay un mayor riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones por hongos. Estas infecciones pueden producirse o intensificarse en las personas que toman RINVOQ. Si no sabe si ha vivido en una región en la que estas infecciones son comunes, pregúnteselo a su proveedor de atención médica.
  - cree que tiene una infección o tiene síntomas de infección, tales como:

- |   |                               |   |
|---|-------------------------------|---|
| • fiebre, sudores o escalofríos                                   | • dolores musculares          | • tos   |
| • falta de aliento  | • cansancio                   | • pérdida de peso   |
| • enrojecimiento, calor o dolor de la piel, o llagas en el cuerpo | • sangre en la flema          | • ardor al orinar o necesidad de orinar con mayor frecuencia de la habitual |
|   | • diarrea o dolor de estómago |   |

Si presenta cualquier síntoma de infección después de iniciar el tratamiento con RINVOQ, llame de inmediato a su proveedor de atención médica. El tratamiento con RINVOQ puede aumentar su propensión a contraer infecciones o empeorar infecciones que ya tenga. Si usted contrae una infección grave, su proveedor de atención médica podría suspenderle el tratamiento con RINVOQ hasta que la infección esté bajo control.

**2. Un aumento del riesgo de muerte en personas mayores de 50 años que tengan por lo menos 1 factor de riesgo de cardiopatía (enfermedad cardiovascular) y utilicen un medicamento de la clase de los inhibidores de las cinasas Jano (JAK). RINVOQ es un inhibidor de las JAK.**

**3. Cáncer y problemas del sistema inmunitario.**

Dado que modifica el funcionamiento del sistema inmunitario, RINVOQ podría aumentar su riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer.

Las personas que tomen RINVOQ podrían presentar linfoma y otros tipos de cáncer, como cánceres de la piel. Las personas que reciben medicamentos de la clase de inhibidores de las cinasas Jano (JAK) corren un mayor riesgo de presentar determinados tipos de cáncer, tales como linfoma y cáncer de pulmón, especialmente si son fumadores o exfumadores. Si alguna vez ha tenido cáncer de cualquier tipo, infórmeselo a su proveedor de atención médica. Siga las recomendaciones que le dé su proveedor de atención médica en cuanto a hacerse revisar la piel para detectar cáncer de la piel durante su tratamiento con RINVOQ. Limite la cantidad de tiempo que permanezca expuesto a la luz solar. Evite las camas de bronceado y las lámparas solares. Cuando esté expuesto a la luz solar, póngase indumentaria protectora y aplíquese un filtro solar que tenga un alto factor de protección (SPF 30 y superior). Esto es particularmente importante para las personas que tienen la tez muy blanca o antecedentes familiares de cáncer de piel.

**4. Un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte, en personas mayores de 50 años que tengan al menos 1 factor de riesgo de cardiopatía (enfermedad cardiovascular) y usen un medicamento de la clase de los inhibidores de las JAK, especialmente en el caso de los fumadores y los exfumadores.**

Busque atención de emergencia inmediatamente si tiene algún síntoma de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular mientras tome RINVOQ, incluidos:

- molestias en la zona central del pecho que duren más de unos minutos o que desaparezcan y vuelvan a aparecer
- opresión, dolor, tensión o pesadez graves en el pecho, la garganta, el cuello o la mandíbula
- dolor o molestias en los brazos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago
- falta de aliento, con o sin molestias en el pecho
- sudores fríos repentinos
- náuseas o vómitos
- sensación de mareo
- debilidad en una parte o un lado del cuerpo
- habla arrastrada

### 5. Coágulos sanguíneos (trombosis).

En algunas personas que toman RINVOQ se podrían presentar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP) o los pulmones (embolia pulmonar, EP) o en las arterias (trombosis arterial). Estos problemas podrían ser potencialmente mortales y causar la muerte. Los coágulos de sangre en las venas de las piernas (TVP) y los pulmones (EP) han ocurrido con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años que tienen al menos 1 factor de riesgo de cardiopatía (enfermedad cardiovascular) y utilizan un medicamento de la clase de los inhibidores de las cinasas Jano (JAK).

- Si en el pasado usted ha tenido coágulos sanguíneos en las venas de las piernas o los pulmones, infórmeselo a su proveedor de atención médica.
- Obtenga ayuda médica de inmediato si durante el tratamiento con RINVOQ presenta signos y síntomas de coágulos sanguíneos; por ejemplo:
  - hinchazón
  - dolor repentino y sin explicación en el pecho o la parte superior de la espalda
  - dolor o sensibilidad en una o ambas piernas
  - falta de aliento o dificultad para respirar

**6. Reacciones alérgicas.** En personas que toman RINVOQ se han observado síntomas como sarpullido (urticaria), dificultad para respirar, desmayos o mareos, o hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, los cuales podrían indicar que se está produciendo una reacción alérgica. Algunas de estas reacciones fueron graves. Si presenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con RINVOQ, deje de tomar RINVOQ y busque atención médica de emergencia inmediatamente.

### 7. Desgarros (perforación) en el estómago o los intestinos.

- Infórmele a su proveedor de atención médica si ha tenido diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos. Algunas personas que toman RINVOQ podrían presentar desgarros en el estómago o los intestinos. Esto ocurre más a menudo en personas que toman antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoesteroides.
- Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor abdominal, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos.

### 8. Alteraciones de algunos resultados de análisis clínicos.

- Antes de que usted comience a tomar RINVOQ y durante su tratamiento, su proveedor de atención médica deberá hacerle análisis de sangre para evaluar los siguientes valores:
- **cifras bajas de glóbulos rojos.** Los glóbulos rojos transportan el oxígeno. La insuficiencia de glóbulos rojos significa que usted podría tener anemia, lo que podría hacerlo sentir debilidad y cansancio.
- **aumento de los niveles de colesterol.** Su proveedor de atención médica deberá hacerle análisis de sangre para evaluar sus niveles de colesterol aproximadamente 12 semanas después de que usted comience a tomar RINVOQ, y según sea necesario.
- **elevación de las enzimas hepáticas.** Las enzimas hepáticas ayudan a saber si el hígado está funcionando normalmente. El aumento de las enzimas hepáticas podría indicar que su proveedor de atención médica tendrá que realizarle otras pruebas del hígado.

No deberá tomar RINVOQ si sus cifras de neutrófilos, linfocitos o glóbulos rojos son demasiado bajas ni si los resultados de sus pruebas hepáticas son demasiado altos. Si es necesario, su proveedor de atención médica podría interrumpir su tratamiento con RINVOQ por cierto tiempo, a causa de los cambios de los resultados de estos análisis de sangre.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RINVOQ?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

### ¿Qué es RINVOQ?

RINVOQ es un medicamento inhibidor de las cinasas Jano (JAK) de venta con receta. RINVOQ se utiliza:

- para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide de moderada a grave, cuando se han utilizado 1 o más medicamentos llamados "bloqueantes del factor de necrosis tumoral" (TNF) que no dieron buenos resultados o no se pudieron tolerar.
- para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa, cuando se han utilizado 1 o más medicamentos llamados "bloqueantes del factor de necrosis tumoral" (TNF) que no dieron buenos resultados o no se pudieron tolerar.
- para el tratamiento de adultos y niños mayores de 12 años con eccema (dermatitis atópica) de moderado a grave que no hayan respondido a tratamientos anteriores y cuyo eccema no pueda controlarse bien con otras pastillas o inyecciones, incluidos medicamentos biológicos, o en caso de que no se recomiende el uso de otras pastillas o inyecciones.
- para el tratamiento de adultos con colitis ulcerosa de moderada a intensa, cuando se han utilizado 1 o más medicamentos llamados "bloqueantes del factor de necrosis tumoral" (TNF) que no dieron buenos resultados o no se pudieron tolerar.
- para el tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, cuando se han utilizado 1 o más medicamentos llamados "bloqueantes del factor de necrosis tumoral" (TNF) que no dieron buenos resultados o no se pudieron tolerar.
- para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa, cuando se han utilizado 1 o más medicamentos llamados "bloqueantes del factor de necrosis tumoral" (TNF) que no dieron buenos resultados o no se pudieron tolerar.
- para tratar adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación cuando se ha utilizado un medicamento bloqueante del factor de necrosis tumoral (TNF) y que no dio buenos resultados o no se pudo tolerar.

RINVOQ es seguro y eficaz en niños mayores de 12 años que pesan al menos 88 libras (40 kg) y padecen dermatitis atópica.

Se desconoce si RINVOQ es seguro y eficaz en niños con artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o espondiloartrosis axial no radiográfica.

Se desconoce si RINVOQ es seguro y eficaz en niños menores de 12 años con dermatitis atópica.

Se desconoce si RINVOQ es seguro y eficaz en niños con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

**No tome RINVOQ** si le tiene alergia al upadacitinib o a cualquiera de los componentes de RINVOQ. Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de componentes de RINVOQ.

**Antes de tomar RINVOQ, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones, incluido si:**

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?**”
- tiene una infección.
- es fumador o exfumador.
- ha tenido un infarto de miocardio, otros problemas cardíacos o un accidente cerebrovascular.
- tiene problemas del hígado.
- tiene problemas de los riñones.
- tiene dolor de estómago (abdominal) sin explicación, tiene antecedentes de diverticulitis o úlceras en el estómago o los intestinos, o toma AINE.
- tiene cifras bajas de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- recibió recientemente una vacuna (inmunización) o tiene programado recibir alguna. Las personas que tomen RINVOQ no deberán recibir vacunas elaboradas con microbios vivos.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Los estudios en animales indican que RINVOQ podría perjudicar al bebé en gestación.

**Para las mujeres** que puedan quedar embarazadas:

- Antes de que usted comience el tratamiento con RINVOQ, su proveedor de atención médica verificará si está embarazada.
- Use métodos anticonceptivos eficaces (contracepción) para prevenir el embarazo mientras tome RINVOQ y durante 4 semanas después de su última dosis de RINVOQ.
- Informe a su proveedor de atención médica si cree que está embarazada o si queda embarazada durante el tratamiento con RINVOQ.
- Hay un programa de vigilancia del embarazo para RINVOQ. Este programa tiene la finalidad de recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Si usted queda embarazada durante su tratamiento con RINVOQ, se recomienda que informe del embarazo llamando al 1-800-633-9110.
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. RINVOQ podría pasar a la leche materna humana. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si va a tomar RINVOQ o si va a amamantar. **No** amamante durante el tratamiento con RINVOQ ni durante los 6 días posteriores a su última dosis de RINVOQ.

**Informe a su proveedor de atención médica de todos los medicamentos que use**, incluidos los de venta con y sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. RINVOQ y otros medicamentos pueden reaccionar entre sí y dar lugar a efectos secundarios.

**Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma lo siguiente:**

- medicamentos para infecciones por hongos (tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol) o para infecciones bacterianas (claritromicina), ya que estos medicamentos podrían aumentar el nivel sanguíneo de RINVOQ.
- rifampicina (para infecciones bacterianas) o fenitoína (para trastornos neurológicos), ya que estos medicamentos podrían disminuir el efecto de RINVOQ.

• medicamentos que afectan al sistema inmunitario (tales como azatioprina y ciclosporina), ya que estos medicamentos podrían aumentar su riesgo de infección. Si no está seguro de si toma alguno de estos medicamentos, pregúntele a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Familiarícese con los medicamentos que use. Anote sus nombres en una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cada vez que adquiera un nuevo medicamento.

**¿Cómo debo tomar RINVOQ® (upadacitinib)?**

- Use RINVOQ exactamente según las indicaciones de su proveedor de atención médica.
- Tome RINVOQ 1 vez al día con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos de RINVOQ enteros. No parta, triture ni mastique los comprimidos.
- Si toma un exceso de RINVOQ, llame a su proveedor de atención médica o al centro de toxicología al 1-800-222-1222, o diríjase de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

**¿Qué debería evitar mientras use RINVOQ?**

Durante el tratamiento con RINVOQ, evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja. El consumo del pomelo o de su jugo podría aumentar el riesgo de que se produzcan efectos secundarios.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RINVOQ?**

**RINVOQ puede causar efectos secundarios graves, tales como:**

• Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?**”

**Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de RINVOQ en personas tratadas por artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartrosis axial no radiográfica son los siguientes:**

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, sinusitis)
- culebrilla (herpes zóster)
- infecciones por el virus del herpes simple, incluidos los fuegos labiales
- bronquitis
- náuseas
- tos
- fiebre
- acné
- dolor de cabeza

**Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de RINVOQ en las personas tratadas por dermatitis atópica son los siguientes:**

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, sinusitis)
- acné
- infecciones por el virus del herpes simple, incluidos los fuegos labiales
- dolor de cabeza
- aumento de las concentraciones sanguíneas de la creatina-fosfoquinasa
- tos
- reacciones alérgicas
- inflamación de los folículos pilosos
- náuseas
- dolor abdominal (en la zona del estómago)
- fiebre
- aumento de peso
- culebrilla (herpes zóster)
- gripe
- cansancio
- cifras bajas de glóbulos blancos (neutropenia)
- dolor muscular
- enfermedad pseudogripal



**Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de RINVOQ en las personas tratadas por colitis ulcerosa son:**

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, sinusitis)
- acné
- infecciones por el virus del herpes simple, incluidos los fuegos labiales
- inflamación de los folículos pilosos
- sarpullido
- gripe
- culebrilla (herpes zóster)
- aumento de las concentraciones sanguíneas de colesterol
- aumento de las concentraciones sanguíneas de la creatina-fosfocinasa
- aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas
- cifras bajas de ciertos tipos de glóbulos blancos (neutropenia, linfopenia)

**Algunos de los efectos secundarios más frecuentes de RINVOQ en las personas tratadas por enfermedad de Crohn son los siguientes:**

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, sinusitis)
- bronquitis
- neumonía
- gripe
- acné
- infecciones por el virus del herpes simple, incluidos los fuegos labiales
- cansancio
- tos
- fiebre
- culebrilla (herpes zóster)
- dolor de cabeza
- aumento de las concentraciones sanguíneas de la creatina-fosfocinasa
- aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas
- bajo número de glóbulos rojos (anemia)
- bajo número de glóbulos blancos (neutropenia, linfopenia)
- infección del estómago e intestino (gastroenteritis)

Ha habido casos de separación o desgarro de la parte posterior del ojo (desprendimiento de retina) en personas con dermatitis atópica tratadas con RINVOQ. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene cambios repentinos de la vista durante el tratamiento con RINVOQ.

Puede que algunas personas que toman RINVOQ vean residuos del medicamento (un comprimido entero o en fragmentos) en las heces. Si esto le sucede, llame a su proveedor de atención médica.

Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de RINVOQ.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo conservar RINVOQ?**

- Conserve RINVOQ a una temperatura de entre 36 °F y 77 °F (2 °C y 25 °C).
- Conserve RINVOQ en el frasco original para protegerlo contra la humedad.
- **Mantenga RINVOQ y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de RINVOQ.**

A veces los medicamentos se recetan para fines diferentes de los que se indican en la Guía del medicamento. No tome RINVOQ para tratar una afección para la cual no haya sido recetado.

No administre RINVOQ a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted. Podría perjudicarlas. También puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre RINVOQ dirigida a profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los componentes de RINVOQ en comprimidos de 15 mg?**

**Principio activo:** upadacitinib

**Ingredientes inactivos:** dióxido de silicio coloidal, óxido ferrosuférrico, hipromelosa, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol de polivinilo, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

**¿Cuáles son los componentes de RINVOQ en comprimidos de 30 mg?**

**Principio activo:** upadacitinib

**Excipientes:** dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol de polivinilo, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

**¿Cuáles son los componentes de RINVOQ en comprimidos de 45 mg?**

**Principio activo:** upadacitinib

**Ingredientes inactivos:** dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, alcohol de polivinilo, polietilenglicol, talco, ácido tartárico y dióxido de titanio.

Fabricado por: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, USA  
RINVOQ® (upadacitinib) es una marca registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.  
©2019-2023 AbbVie Inc.

Para obtener más información, llame al 1-800 2-RINVOQ (1-800-274-6867) o visite [www.RINVOQ.com](http://www.RINVOQ.com).

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos  
Ref.: 20080240

Revisado: 11/2023

LAB-10629 **ENGLISH MASTER**

LAB-10657 **SPANISH MASTER**

**abbvie**