

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, NEOPLASIAS MALIGNAS Y TROMBOSIS

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

- Algunos pacientes tratados con RINVOQ han contraído infecciones graves que dieron lugar a una hospitalización o a la muerte, como tuberculosis, infecciones bacterianas, micóticas invasivas y virales y otras infecciones oportunistas. (5.1)
- Si se presenta una infección grave, interrumpa el tratamiento con RINVOQ hasta que la infección esté controlada. (5.1)
- Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ, haga una prueba de tuberculosis latente; si da positiva, inicie el tratamiento para la TB antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ. (5.1)
- Durante el tratamiento, haga seguimientos de todos los pacientes para detectar tuberculosis activa, incluso si la prueba de tuberculosis latente inicial dio negativa. (5.1)
- Se ha observado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con RINVOQ. (5.2)
- En pacientes tratados con inhibidores de las cinasas Jano para tratar enfermedades inflamatorias se ha observado trombosis, incluidas la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial. (5.3)

INDICACIONES Y USO

RINVOQ es un inhibidor de las cinasas Jano (JAK) indicado como tratamiento para adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. (1)

Limitación de uso: No se recomienda administrar RINVOQ en politerapia con otros inhibidores de las JAK, FARME biológicos o inmunodepresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. (2.1)
- RINVOQ puede administrarse en monoterapia o en politerapia con metotrexato u otros FARME no biológicos. (2.1)
- Evite iniciar el tratamiento con RINVOQ o interrúmpalo si la cifra absoluta de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 1000 células/mm³, o si la concentración de hemoglobina es inferior a 8 g/dl. (2.2, 2.3, 5.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de liberación prolongada: 15 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves:** Evite administrar RINVOQ en pacientes con infecciones graves activas, incluidas infecciones localizadas. (5.1)
- Neoplasias malignas:** Sopesé los riesgos y las ventajas de RINVOQ antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia maligna confirmada. (5.2)
- Trombosis:** Sopesé los riesgos y ventajas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de trombosis. Evalúe oportunamente y dé el tratamiento correspondiente a los pacientes con síntomas de trombosis. (5.3)
- Perforaciones gastrointestinales:** Use con precaución en pacientes que puedan tener mayor riesgo. (5.4)
- Seguimientos mediante análisis clínicos:** Se recomiendan debido a posibles alteraciones de las cifras de linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, enzimas hepáticas y lípidos. (5.5)
- Efectos sobre el embrión o el feto:** Los estudios con animales indican que RINVOQ puede causar daño fetal. Advierta a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto e indíqueles que usen un método anticonceptivo eficaz. (5.6, 8.1, 8.3)
- Vacunaciones:** Evite administrar RINVOQ junto con vacunas elaboradas con microbios vivos. (5.7)

Las reacciones adversas (con una frecuencia mayor o igual al 1%) son: infecciones de las vías respiratorias superiores, náuseas, tos y fiebre. (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.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- RINVOQ debe administrarse con cautela en pacientes que reciban tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). (7.1)
- No se recomienda la administración simultánea de RINVOQ e inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina). (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 el punto 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 8/2019

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE***ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, NEOPLASIAS MALIGNAS Y TROMBOSIS****1 INDICACIONES Y USO**

1.1 Artritis reumatoide

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología en la artritis reumatoide

2.2 Instrucciones importantes de administración

2.3 Interrupción de la administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

5.1 Infecciones graves

5.2 Neoplasias malignas

5.3 Trombosis

5.4 Perforaciones gastrointestinales

5.5 Parámetros analíticos

5.6 Efectos embrionario-fetales

5.7 Vacunación

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos 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

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO**

16.1 Presentación

16.2 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, NEOPLASIAS MALIGNAS 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 corticoesteroides.

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

Entre las infecciones notificadas figuran:

- 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)].

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se ha observado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con RINVOQ [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

TROMBOSIS

En pacientes tratados con inhibidores de las cinasas Jano para tratar enfermedades inflamatorias se ha observado trombosis, incluidas la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial. Muchos de estos efectos adversos fueron graves, y algunos fueron mortales. Sopese los riesgos y ventajas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo. Evalúe oportunamente y dé el tratamiento correspondiente a los pacientes con síntomas de trombosis [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide

RINVOQ™ (upadacitinib) está indicado como tratamiento para adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Limitación de uso: No se recomienda administrar 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 Posología en la artritis reumatoide

La dosis oral recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)].

RINVOQ puede administrarse en monoterapia o en politerapia con metotrexato u otros FARME no biológicos.

2.2 Instrucciones importantes de administración

- No se recomienda iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes que tengan una cifra absoluta de linfocitos (CAL) inferior a 500 células/mm³, una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 1000 células/mm³ o una concentración de hemoglobina inferior a 8 g/dl [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].
- No se recomienda administrar RINVOQ en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].
- Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no debe partirse, triturarse ni masticarse.

2.3 Interrupción de la administración

Deberá interrumpirse el tratamiento con RINVOQ en pacientes que presenten una infección grave hasta que esta se haya controlado [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Puede que sea necesario interrumpir la administración para abordar anomalías analíticas según se describe en la tabla 1.

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 ³ , 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 ³ , interrumpa el tratamiento; podrá reiniciarlo una vez que la CAL vuelva a ser superior a este valor.
Hemoglobina (Hgb)	Si la Hgb es inferior a 8 g/dl, interrumpa el tratamiento; podrá reiniciarlo una vez que la Hgb vuelva a ser superior a este valor.
Transaminasas hepáticas	Si se sospecha la presencia de lesión hepática medicamentosa, interrumpa el tratamiento.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna

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.

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

- con 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 contraiga 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 iniciar el tratamiento con RINVOQ, los pacientes deberán hacerse pruebas para detectar tuberculosis (TB). No debe administrarse RINVOQ a pacientes que tengan TB activa. Deberá considerarse la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de iniciar RINVOQ en pacientes que tengan TB latente no tratada previamente o TB activa en quienes no se pueda comprobar un curso 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 tuberculosis para ayudar a decidir si es adecuado iniciar un tratamiento antituberculoso para un paciente determinado.

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 iniciar el tratamiento.

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)]. 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 a un hepatólogo.

5.2 Neoplasias malignas

En los estudios clínicos de RINVOQ se observaron casos de neoplasias malignas [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Sopesé los riesgos y las ventajas de RINVOQ antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia maligna confirmada (aparte de cáncer de piel no melanocítico [CPNM] tratado con éxito) o al considerar la continuación del tratamiento con RINVOQ en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna.

Cáncer de piel no melanocítico

Se han notificado casos de cáncer de piel no melanocítico en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de la piel en pacientes que corran un mayor riesgo de cáncer de piel.

5.3 Trombosis

En pacientes con enfermedades inflamatorias tratados con inhibidores de las cinasas Jano (JAK), como RINVOQ, se ha observado trombosis, incluidas la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial. Muchos de estos efectos adversos fueron graves, y algunos fueron mortales.

Sopesé los riesgos y ventajas antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ en pacientes con mayor riesgo de trombosis. Si se presentan síntomas de trombosis, evalúe oportunamente y dé el tratamiento correspondiente a los pacientes.

5.4 Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con RINVOQ, pero se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de fondo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

RINVOQ debe utilizarse con cautela en pacientes que podrían correr mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., antecedentes de diverticulitis o de uso de AINE). Los pacientes que presenten síntomas abdominales nuevos deben ser evaluados oportunamente para la identificación temprana de cualquier perforación gastrointestinal.

5.5 Parámetros analíticos

Neutropenia

El tratamiento con RINVOQ se asoció a un aumento de la incidencia de neutropenia (CAN inferior a 1000 células/mm³).

Evalúe la cifra de neutrófilos 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 cifras de neutrófilos (i.e., CAN inferior a 1000 células/mm³) [consulte *Posología y forma de administración (2.2, 2.3)*].

Linfopenia

En los estudios clínicos de RINVOQ se notificaron casos de CAL inferior a 500 células/mm³.

Evalúe la cifra de linfocitos 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 cifras de linfocitos (i.e., CAL inferior a 500 células/mm³) [consulte *Posología y forma de administración (2.2, 2.3)*].

Anemia

En los estudios clínicos de 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 (i.e., 8 g/dl) [consulte *Posología y forma de administración (2.2, 2.3)*].

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.

Deberá evaluarse a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y, de allí en adelante, en 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 elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo.

Evalúe al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, en 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.

5.6 Efectos embrionario-fetales

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. Advierta a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deberán usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de terminar el tratamiento [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.7 Vacunación

No se recomienda el uso de vacunas con microbios vivos atenuados durante el tratamiento con RINVOQ ni inmediatamente antes de iniciarlo. Antes de iniciar el tratamiento con RINVOQ, se recomienda actualizar todas las inmunizaciones de los pacientes (incluidas las vacunaciones profilácticas contra el herpes zóster) en conformidad con las pautas de inmunización vigentes.

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)*]
- Neoplasias malignas [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Trombosis [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Perforaciones gastrointestinales [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Parámetros analíticos [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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 estudio.

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 estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-V, 1213 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg; de estos, 986 estuvieron expuestos durante al menos un año; 1203 pacientes recibieron al menos una dosis de upadacitinib 30 mg; de estos 946 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en el 1% o más de los pacientes con artritis reumatoide tratados con RINVOQ 15 mg en estudios 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
Fiebre	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 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:

Estudios controlados con placebo: Se integraron los estudios RA-III, RA-IV y RA-V para representar la seguridad hasta 12/14 semanas para placebo (n=1042) y RINVOQ 15 mg (n=1035). Se integraron los estudios RA-III y RA-V para representar la seguridad hasta por 12 semanas para placebo (n=390), RINVOQ 15 mg (n=385), y upadacitinib 30 mg (n=384). El estudio 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 placebo y RINVOQ 15 mg provenientes de los estudios agrupados RA-III y RA-V.

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

Conjunto de datos integrados de 12 meses: Se integraron los estudios 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 estudio para todos los eventos adversos notificados en esta sección.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

Estudios 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 en 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, en 118 pacientes (164.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg, y en 126 pacientes (180.3 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

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

Conjunto de datos integrados de 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

Estudios 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.

Estudios 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 integrados de 12 meses: Se notificaron infecciones graves en 38 pacientes (3.5 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg y en 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

Estudios controlados con placebo y estudios 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 integrados de 12 meses: Se notificó tuberculosis activa en 2 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg. Se notificaron casos de tuberculosis extrapulmonar.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

Estudios 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 en 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, en 2 pacientes (2.3 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 15 mg, y en 6 pacientes (7.1 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

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

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

Neoplasias malignas

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

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

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Estudios controlados con MTX: No se notificaron perforaciones gastrointestinales en los grupos de MTX ni RINVOQ 15 mg hasta la semana 12/14. Se observaron 2 casos de perforaciones intestinales en el grupo de upadacitinib 30 mg.

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

Trombosis

Estudios controlados con placebo: En RA-IV se observó trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en 1 paciente tratado con placebo y en 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.

Estudios controlados con MTX: En RA-II se observó trombosis venosa en 0 pacientes tratados con MTX en monoterapia, en 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg en monoterapia y en 0 pacientes tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia hasta la semana 14. 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, en 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en 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 integrados de 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 en los análisis clínicos

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) ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 2.1% y el 1.5% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, y en el 1.5% y el 0.7% (respectivamente) de los pacientes tratados con placebo. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la ALT y la AST $\geq 3 \times$ 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% (respectivamente) de los pacientes tratados con placebo.

En estudios controlados con MTX por hasta 12/14 semanas, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la ALT y la AST $\geq 3 \times$ 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% (respectivamente) de los pacientes tratados con MTX.

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. 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 estudios 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 estudios 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 $>5 \times$ LSN a lo largo de 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 $>5 \times$ LSN fueron transitorias y no requirieron interrumpir el tratamiento. En RA-III y RA-V, se observaron elevaciones de CPK $>5 \times$ 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 estudios 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 observaron disminuciones relacionadas con la dosis en las cifras de neutrófilos a menos de 1000 células/mm³ 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 observaron disminuciones en las cifras de neutrófilos a menos de 1000 células/mm³ 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 500 células/mm³.

Linfopenia

En estudios 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 observaron disminuciones relacionadas con la dosis en las cifras de linfocitos a menos de 500 células/mm³ 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 observaron disminuciones en las cifras de linfocitos a menos de 500 células/mm³ 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 estudios 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 observaron disminuciones en la concentración de hemoglobina a menos de 8 g/dL 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.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición al upadacitinib aumenta al administrarlo junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. RINVOQ debe administrarse con cautela en pacientes que reciban tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4.

7.2 Inductores potentes del CYP3A4

La exposición al upadacitinib disminuye al administrarlo junto con inductores potentes del CYP3A4 (como la rifampicina), lo que 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

Resumen de riesgos

Los escasos datos en humanos disponibles 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 el upadacitinib tiene la capacidad de afectar negativamente a un feto en gestación.

En estudios del desarrollo embrionario-fetal en animales, la administración de upadacitinib oral a ratas y conejas preñadas a exposiciones iguales o mayores a 1.6 y 15 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH), respectivamente, produjo, de forma relacionada con la dosis, un aumento en malformaciones esqueléticas (sólo en ratas), aumento de la incidencia de malformaciones cardiovasculares (sólo conejos), aumento de pérdidas posimplantación (sólo conejos), y disminuciones en el peso fetal de ratas y conejos. A aproximadamente 0.3 y 2 veces la exposición a DMRH, no se observaron efectos 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 hembras preñadas, la administración oral de upadacitinib a aproximadamente 3 veces la DMRH no produjo toxicidad materna o efectos sobre el desarrollo [consulte *Datos en animales*].

Se desconocen los riesgos de fondo estimados 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 embrionario-fetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que, en mujeres con artritis reumatoide, 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 a dosis de 5, 25 y 75 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 17. A exposiciones iguales o mayores a aproximadamente 1.7 veces la DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 5 mg/kg/día o mayores), upadacitinib tuvo efectos teratógenos (malformaciones esqueléticas de deformidad humeral y curvatura de la escápula). A una exposición de aproximadamente 84 veces la DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 75 mg/kg/día) pero sin toxicidad materna, se presentaron otras malformaciones esqueléticas (curvatura de patas delanteras/traseras y defectos costales/vertebrales) y disminución del peso fetal.

En un segundo estudio del desarrollo embrionario-fetal, ratas preñadas recibieron upadacitinib a dosis de 1.5 y 4 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días de gestación 6 y 17. A exposiciones de aproximadamente 1.6 veces la DMRH (sobre la base

del ABC con dosis orales maternas de 4 mg/kg/día o más), upadacitinib tuvo efectos teratógenos (malformaciones esqueléticas como curvaturas del húmero y la escápula). A exposiciones de aproximadamente 0.3 veces la DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 1.5 mg/kg/día), no se observaron efectos sobre el desarrollo en ratas.

En un estudio del desarrollo embrionario-fetal, conejas preñadas recibieron upadacitinib oral a dosis de 2.5, 10 y 25 mg/kg/día durante el período de organogénesis entre los días de gestación 7 y 19. A una exposición de aproximadamente 15 veces la DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 25 mg/kg/día) pero con toxicidad materna, se observó mortalidad embrionaria, disminución del peso fetal y malformaciones cardiovasculares. La mortalidad embrionaria consistió en pérdidas posimplantación causadas por altas incidencias de reabsorción tanto total como temprana. A exposiciones de aproximadamente 2 veces la DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron efectos sobre el desarrollo en conejos.

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 DMRH (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron toxicidad materna o efectos sobre el desarrollo ni en las madres ni en 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. Cuando un fármaco está presente en la leche de animales, es muy probable que se encuentre en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, adviértales a las pacientes que no se recomienda el amamantamiento durante el tratamiento con upadacitinib y por 6 días (aproximadamente 10 vidas media) después de la última dosis.

Datos

Datos en animales

Se administró una dosis oral única de 10 mg/kg de upadacitinib radiomarcado a ratas Sprague-Dawley hembras lactantes en los días postparto 7-8. La exposición al fármaco fue aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno sobre la base de los valores del ABC₀₋₄. 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 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

Aún no se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No hay datos disponibles.

8.5 Uso geriátrico

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más; de estos, 146 pacientes tenían 75 años o más. No se observó ninguna diferencia en la efectividad entre estos pacientes y los más jóvenes; sin embargo, la tasa de eventos adversos totales fue mayor en los pacientes de edad avanzada.

8.6 Disfunción renal

No se requiere hacer ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado la administración de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal terminal [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se recomienda administrar RINVOQ en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) [consulte *Posología y forma de administración (2.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos, el upadacitinib se administró en dosis máximas equivalentes (en términos del ABC diario) a una liberación prolongada de 60 mg una vez al día. Los eventos adversos fueron similares a los observados en dosis más bajas y no se identificó ninguna toxicidad específica. En el intervalo de dosis evaluadas en los estudios clínicos, aproximadamente el 90% del upadacitinib presente en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la administración. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que presenten reacciones adversas deberán recibir un tratamiento adecuado.

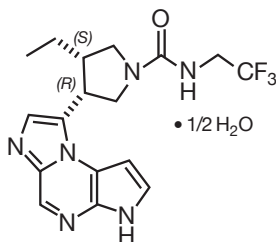
11 DESCRIPCIÓN

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

Upadacitinib tiene el siguiente nombre químico: (3S,4R)-3-etil-4-(3H-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 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot \frac{1}{2} H_2O$. La estructura química del upadacitinib es:



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 excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, manitol, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido ferroso férrico y óxido férrico rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Upadacitinib es un inhibidor de 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 señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de la señal y activadores de la transcripción (STAT) que modulan la actividad intracelular como la expresión génica. Upadacitinib modula la vía de señalización a nivel de las JAK, lo que impide la fosforilación y activación de 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, upadacitinib tuvo una mayor potencia inhibitoria en JAK1 y JAK2 en comparación con JAK3 y TYK2. En ensayos celulares con leucocitos humanos, 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. Sin embargo, por el momento se desconoce la relevancia 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

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

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

Electrofisiología cardíaca

A 6 veces la exposición media máxima de la dosis de 15 mg una vez al día, no hubo un efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Las exposiciones plasmáticas al upadacitinib son proporcionales a la dosis en todo el intervalo terapéutico. Se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio en 4 días, con un mínimo de acumulación después de múltiples administraciones una vez diaria.

Absorción

Tras la administración oral de upadacitinib de liberación prolongada, upadacitinib se absorbe en una mediana de T_{max} de 2 a 4 horas.

La administración simultánea de upadacitinib con una comida hiperlipídica/hipercalórica no tuvo un efecto de interés clínico sobre la exposición a upadacitinib (aumento del ABC_{inf} de 29% y de C_{max} de 39%). En los ensayos clínicos, upadacitinib se administró independientemente de las comidas [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

Tras la administración de una dosis única de solución de liberación inmediata de [^{14}C]-upadacitinib, upadacitinib se eliminó predominantemente como la sustancia original intacta en orina (24%) y heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó como metabolitos. El rango de la vida media de eliminación terminal de upadacitinib fue de 8 a 14 horas.

Poblaciones específicas

Peso corporal, sexo, raza y edad

El peso corporal, el sexo, la raza, la etnia y la edad no tuvieron ningún efecto de trascendencia clínica en la exposición al upadacitinib [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Disfunción renal

La disfunción renal no tiene ningún efecto de interés clínico sobre la exposición al upadacitinib. En sujetos con disfunción renal leve, moderada o grave, el ABC_{inf} del upadacitinib fue 18%, 33% y 44% mayor, respectivamente, que el de sujetos con función renal normal. La C_{max} del upadacitinib en sujetos con función renal normal fue similar a la de personas con disfunción renal.

Disfunción hepática

La disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh) no tiene ningún efecto de interés clínico en la exposición al upadacitinib. En sujetos con disfunción hepática leve o moderada, el ABC_{inf} del upadacitinib fue 28% y 24% mayor, respectivamente, que el de sujetos con función hepática normal. La C_{max} del upadacitinib se mantuvo inalterada en sujetos con disfunción hepática leve, y fue 43% mayor en sujetos con disfunción hepática moderada frente a sujetos con función hepática normal. No se ha estudiado el upadacitinib en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

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 secundaria del CYP2D6. En la tabla 3 se presenta el efecto de fármacos coadministrados en las exposiciones plasmáticas al upadacitinib [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Tabla 3: Variación de la farmacocinética del upadacitinib en presencia de fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Esquema posológico del fármaco coadministrado	Cociente (IC del 90%) ^a	
		C_{max}	ABC
Metotrexato	10-25 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

^a Los cocientes de la C_{max} y el ABC comparan la coadministración del medicamento y upadacitinib frente a la administración del upadacitinib en monoterapia.

Con base en 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 fármacos

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

Los estudios clínicos indican que el upadacitinib no tiene efectos de interés clínico sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados. La Tabla 4 muestra un resumen de los resultados de estudios clínicos que evalúan el efecto del upadacitinib sobre otros fármacos.

Tabla 4: Variación de la farmacocinética de fármacos coadministrados o marcadores *in vivo* de actividad de CYP en presencia de upadacitinib

Fármaco coadministrado o marcador de actividad de CYP	Esquema posológico múltiple del upadacitinib	Cociente (IC del 90%) ^a	
		C _{máx}	ABC
Metotrexato	6 mg a 24 mg BID ^b	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
Sustrato sensible de CYP1A2: Caféina	30 mg QD ^c	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
Sustrato sensible de CYP3A: Midazolam	30 mg QD ^c	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
Sustrato sensible de CYP2D6: Dextrometorfano	30 mg QD ^c	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
Sustrato sensible de CYP2C9: S-warfarina	30 mg QD ^c	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
Marcador sensible de CYP2C19: Cociente metabólico de 5-OH omeprazol a omeprazol	30 mg QD ^c	--	1.09 (1.00-1.19)
Sustrato de CYP2B6: Bupropión	30 mg QD ^c	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
Rosuvastatina	30 mg QD ^c	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatina	30 mg QD ^c	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Etinilestradiol	30 mg QD ^c	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD ^c	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
^a Los cocientes de la C_{máx} y el ABC comparan la coadministración del medicamento y upadacitinib frente a la administración del medicamento solo.
^b Formulación de liberación inmediata
^c Formulación de liberación prolongada

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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 ninguna evidencia de tumorigenicidad en ratas macho o hembra que recibieron upadacitinib hasta por 101 semanas en dosis orales de hasta 15 o 20 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 4 y 10 veces la DMRH sobre la base del ABC, respectivamente). No se observó ninguna evidencia 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

Upadacitinib tuvo 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

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 DMRH en machos y hembras, respectivamente, sobre la base del ABC). Sin embargo, las dosis orales de 25 mg/kg/día y 75 mg/kg/día (aproximadamente 22 y 84 veces la DMRH sobre la base del ABC, respectivamente) afectaron negativamente el embarazo, como muestran los hallazgos relacionados con la dosis de aumentos en las pérdidas posimplantación (aumento de reabsorciones) y disminución del número de la media de embriones viables por camada. No hubo efecto sobre el número de embriones viables de ratas hembra que recibieron upadacitinib en dosis oral de 5 mg/kg/día y que fueron apareadas con machos que recibieron la misma dosis (aproximadamente 2 veces la DMRH sobre la base del ABC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día se evaluaron en cinco estudios de fase 3 aleatorizados, doblemente enmascarados y multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que cumplieran los criterios de la clasificación de ACR/EULAR 2010. Los pacientes mayores de 18 años de edad eran aptos para participar. 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.

El estudio RA-I (NCT02706873) era 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 una vez al día, o MTX en monoterapia. En la semana 26, los pacientes 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR50 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de evaluación eran la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP) ≤ 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 al valor inicial del índice total de Sharp - van der Heijde-modificado (ITSm) en la semana 24.

El estudio RA-II (NCT02706951) era 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 RINVOQTM (upadacitinib) 15 mg o upadacitinib 30 mg una vez al día en monoterapia o continuaron su dosis estable de MTX en monoterapia. En la semana 14, los pacientes que recibían aleatoriamente MTX avanzaron 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 14. Los criterios secundarios clave de evaluación eran DAS28-CRP ≤ 3.2 , DAS28-CRP < 2.6 , y variación respecto al valor inicial HAQ-DI en la semana 14.

El estudio RA-III (NCT02675426) era un ensayo de 12 semanas en 661 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a intensa que habían tenido una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos 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 avanzaron 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de evaluación eran DAS28-CRP ≤ 3.2 , DAS28-CRP < 2.6 , y variación respecto al valor inicial HAQ-DI en la semana 12.

El estudio RA-IV (NCT02629159) era 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 placebo añadido al 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 cambiaron a RINVOQ 15 mg una vez al día de forma enmascarada. El criterio principal de evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12 frente a placebo. Los criterios secundarios clave frente a placebo eran DAS28-CRP ≤ 3.2 , DAS28-CRP < 2.6 , variación respecto al valor inicial de HAQ-DI en la semana 12, y variación respecto al valor inicial del ITSm en la semana 26.

El estudio RA-V (NCT02706847) era 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 avanzaron 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de evaluación eran DAS28-CRP ≤ 3.2 y variación respecto al valor inicial HAQ-DI en la semana 12.

Respuesta clínica

La Tabla 5 muestra los porcentajes de pacientes tratados con RINVOQ que lograron respuestas ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28(CRP) < 2.6 en todos los estudios.

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg solo o combinado con FARMEc lograron tasas de respuesta más altas frente a MTX en monoterapia o placebo, respectivamente, en el punto principal de eficacia (tabla 5).

La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes que lograron respuesta ACR20 por visita en el estudio IV.

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

El tratamiento con RINVOQ 15 mg solo o combinado con FARMEc produjo mayores mejorías en los componentes del ACR frente a MTX o placebo en el punto principal de eficacia (tabla 6).

Tabla 5: Respuesta clínica

	Estudio RA-I sin MTX previo		Estudio RA-II RI con MTX		Estudio RA-III RI con FARMEc		Estudio RA-IV RI con MTX		Estudio RA-V RI con 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										
ACR20										
12 ^a /14 ^b	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 ^c /26 ^d	59	79 20 (13, 27)					36	67 32 (27, 37)		
ACR50										
12 ^a /14 ^b	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 ^c /26 ^d	33	60 27 (19, 34)					21	54 33 (28, 38)		
ACR70										
12 ^a /14 ^b	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 ^c /26 ^d	18	44 26 (19, 33)					10	35 25 (21, 29)		
DAS28-CRP <2.6										
12 ^a /14 ^b	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 ^c /26 ^d	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; FARMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; CRP = proteína C reactiva; DAS28 = puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; 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.

^a Estudio RA-I, estudio RA-III, estudio RA-IV, estudio RA-V
^b Estudio RA-II
^c Estudio RA-I
^d Estudio RA-IV

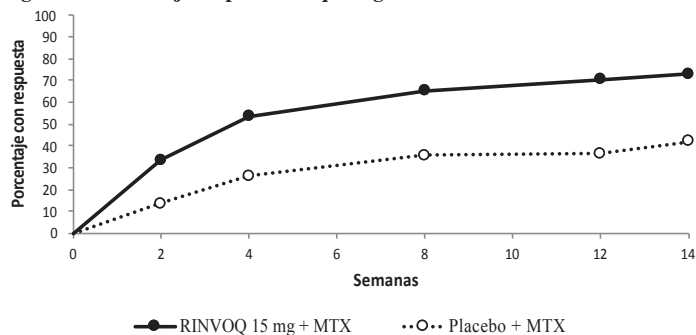
Tabla 6: Componentes de la respuesta ACR en el punto principal de eficacia^a

	Estudio RA-I sin MTX previo		Estudio RA-II ^b RI con MTX		Estudio RA-III RI con FARMEc		Estudio RA-IV RI con MTX		Estudio RA-V RI con 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
Cantidad de articulaciones sensibles (0-68)										
Inicial	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)
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)										
Inicial	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)
Dolor^c										
Inicial	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)
Evaluación global por el paciente^c										
Inicial	66 (21)	67 (22)	60 (22)	62 (22)	60 (20)	63 (22)	64 (21)	64 (22)	66 (23)	67 (20)
Semana 12/14	42 (25)	31 (24)	48 (26)	37 (27)	50 (26)	32 (24)	48 (24)	33 (24)	54 (28)	40 (26)
Índice de discapacidad (HAQ-DI)^d										
Inicial	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)
Evaluación global por el médico^c										
Inicial	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)
CRP (mg/L)										
Inicial	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; FARMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; CRP: proteína C reactiva; FARMEc = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; RI: respuesta inadecuada; MTX: metotrexato; PBO: placebo

^a Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).
^b El punto principal de eficacia es en la semana 14.
^c Escala visual analógica: 0 = mejor; 100 = peor.
^d 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.

Figura 1. Porcentaje de pacientes que lograron ACR20 en el estudio RA-IV



Abreviaturas: ACR20 = mejoría $\geq 20\%$ según el Colegio Estadounidense de Reumatología; MTX = metotrexato
 Se consideró que los pacientes no respondieron si suspendieron el tratamiento aleatorizado, si no contaban con resultados de ACR20, con los que se perdió el contacto, o que se retiraron del estudio.

En RA-I y RA-IV, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia o politerapia con FARMEc lograron DAS28-CRP < 2.6 frente a MTX o placebo en el punto principal de eficacia (tabla 7).

Tabla 7: Proporción de pacientes con DAS28-CRP menor a 2.6 con número de articulaciones activas residuales en el punto principal de eficacia

	Estudio RA-I Sin MTX previo	
	Monoterapia	
	MTX N = 314	RINVOQ 15 mg N = 317
DAS28-CRP menor a 2.6		
Proporción con respuesta en la semana 12 (n)	14% (43)	36% (113)
Proporción con respuesta con 0 articulaciones activas (n)	51% (22)	45% (51)
Entre quienes respondieron, proporción con 1 articulación activa (n)	35% (15)	23% (26)
Entre quienes respondieron, proporción con 2 articulaciones activas (n)	9% (4)	17% (19)
Entre quienes respondieron, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	5% (2)	15% (17)

	Estudio RA-IV RI con MTX	
	MTX de fondo	
DAS28-CRP menor a 2.6	PBO N = 651	RINVOQ 15 mg N = 651
Proporción con respuesta en la semana 12 (n)	6% (40)	29% (187)
Entre quienes respondieron, proporción con 0 articulaciones activas (n)	60% (24)	48% (89)
Entre quienes respondieron, proporción con 1 articulación activa (n)	20% (8)	23% (43)
Entre quienes respondieron, proporción con 2 articulaciones activas (n)	15% (6)	13% (25)
Entre quienes 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, las puntuaciones de erosión y del estrechamiento del espacio articular en la semana 26 del estudio RA-IV y en la semana 24 del estudio RA-I. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (variación de ITSm respecto al inicio ≤ 0).

En el estudio RA-IV, el tratamiento con RINVOQ 15 mg inhibió la progresión del daño estructural de las articulaciones, frente a placebo en politerapia con FARMEc en la semana 26 (Tabla 8). Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular concordaron con los resultados generales.

En el grupo de 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 estudio RA-I, el tratamiento con RINVOQ 15 mg en monoterapia inhibió la progresión del daño estructural de las articulaciones, frente a MTX en monoterapia en la semana 24 (Tabla 8). 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 en la semana 24, frente al 87% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia.

Tabla 8: Cambios radiográficos

	Estudio RA-IV RI con MTX		
	MTX de fondo		
ITSm	PBO (N=651) Media (DE)	RINVOQ 15 mg (N=651) Media (DE)	Diferencia estimada frente a PBO en la semana 26 (IC del 95%) ¹
Inicial	35.9 (52)	34.0 (50)	
Semana 26 ²	0.78 (0.1)	0.15 (0.1)	-0.63 (-0.92, -0.34)
	Estudio RA-I Sin MTX previo		
	Monoterapia		
ITSm	MTX (N=309) Media (DE)	RINVOQ 15 mg (N=309) Media (DE)	Diferencia estimada frente a MTX en la semana 24 (IC del 95%) ³
Inicial	13.3 (31)	18.1 (38)	
Semana 24 ⁴	0.67 (2.8)	0.14 (1.4)	-0.53 (-0.85, -0.20)

Abreviaturas: ITSm = índice total de Sharp modificado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; DE = desviación estándar; RI = respuesta inadecuada; FARMEb = fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad biológicos; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalos de confianza

¹ 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 previo de FARMEb, interacción de tratamiento de grupo por tiempo, con pendientes aleatorias e intercepto aleatorio.

² Se presentan la tasa lineal de progresión estructural estimada en la semana 26 y los errores estándar.

³ Las medias de los MC e IC del 95% se basan en un modelo de regresión lineal adaptado a la variación en ITSm desde el inicio, con ajustes para grupo de tratamiento, ITSm inicial y zona geográfica.

⁴ Se presentan la media de variación desde el inicio 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 mejorías 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 estudios salvo el estudio RA-V, los pacientes que recibían RINVOQ 15 mg presentaron 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 en las 8 áreas de la Encuesta resumida sobre la salud (SF-36) frente a placebo en politerapia con FARMEc o MTX en monoterapia en la semana 12/14.

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

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

16.1 Presentación

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.

30 comprimidos en un frasco; NDC: 0074-2306-30

16.2 Conservación y manejo

Conservar entre 2 y 25 °C (36 y 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 podrían ser más propensos a contraer 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 presentar ciertos tipos de cáncer. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si alguna vez han tenido cualquier tipo de cáncer [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Trombosis

Advierta a los pacientes que en los estudios clínicos con RINVOQ se han notificado casos de TVP y EP. Indique a los pacientes que le comuniquen a su proveedor de atención médica si presentan algún signo o síntoma de TVP o EP [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Anomalías en los análisis clínicos

Informe a los pacientes que RINVOQ puede afectar ciertos análisis clínicos, y que tendrán que hacerse análisis de sangre antes y durante el tratamiento con RINVOQ [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Embarazo

Advierta a las mujeres con capacidad de procrear o que están embarazadas que la exposición a RINVOQ durante el embarazo puede causar daño fetal. Indique a las mujeres que le informen a su proveedor de atención médica si saben o sospechan que están embarazadas [consulte Advertencias y precauciones (5.6) 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)].

Lactancia

Recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RINVOQ [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)].

Fabricado por: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Irlanda
Envasado y distribuido por: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064
RINVOQ es una marca registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.
©2019 AbbVie Inc.
Ref: 03-B725 Agosto de 2019

LAB-2484 ENGLISH MASTER

LAB-2723 SPANISH MASTER

abbvie

**Guía del medicamento
RINVOQ™ (rin-'vōk)
(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 deberá 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, menciónéle a su proveedor de atención médica si:**
 - está recibiendo tratamiento para una infección.
 - tiene 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).
 - ha tenido hepatitis B o C.
 - vive o ha vivido en (o viajado a) determinadas 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	• dolores	• tos
o escalofríos	musculares	• pérdida
• falta de aliento	• sensación	de peso
• enrojecimiento,	de cansancio	• ardor al orinar
calor o dolor de	• sangre en la	o necesidad
la piel o llagas	flema	de orinar
en el cuerpo	• diarrea o dolor	con mayor
	de estómago	frecuencia
		de la habitual

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.

2. Cáncer.

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. Si alguna vez ha tenido cáncer de cualquier tipo, infórmesele a su proveedor de atención médica.

3. 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) los pulmones (embolia pulmonar, EP) o las arterias (trombosis arterial). Estas afecciones son potencialmente mortales.

- Si en el pasado usted ha tenido coágulos sanguíneos en las venas de las piernas o los pulmones, infórmesele a su proveedor de atención médica.
- Avísele de inmediato a su proveedor de atención médica si durante el tratamiento con RINVOQ presenta signos y síntomas de coágulos sanguíneos, por ejemplo:
 - edema
 - dolor de pecho repentino
 - dolor o sensibilidad y sin explicación en la pierna
 - falta de aliento

4. Desgarros (perforación) en el estómago o 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), corticoesteroides o metotrexato.
- Avísele a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre y dolor de estómago que no cede y cambios en sus hábitos intestinales.

5. 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 neutrófilos y linfocitos.** Los neutrófilos y linfocitos son tipos de glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir infecciones.
- **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 hacerle sentir debilidad y cansancio.
- **aumento del nivel 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. La elevación de las enzimas hepáticas podría indicar que su proveedor de atención médica tendrá que hacerle 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 como tratamiento para adultos con artritis reumatoide moderada a intensa en quienes el metotrexato no dio buenos resultados o no se pudo tolerar.

Se desconoce si RINVOQ es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

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

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?”
- tiene una infección.
- tiene problemas del hígado.
- 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 con animales han mostrado que RINVOQ puede causar daño al feto. Antes de que usted comience a tomar RINVOQ, su proveedor de atención médica verificará si está embarazada. Use métodos anticonceptivos eficaces para prevenir el embarazo mientras tome RINVOQ y al menos durante 4 semanas después de su última dosis.
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. RINVOQ puede pasar a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si va a tomar RINVOQ o si va a amamantar. No debe hacer ambas cosas. No debe amamantar hasta 6 días después de tomar la última dosis de RINVOQ.

Informe a su médico 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:

- 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 el 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 usar RINVOQ?

- Use RINVOQ exactamente según las indicaciones de su proveedor de atención médica.
- Tome RINVOQ 1 vez al día con o sin alimentos.
- Trague RINVOQ entero con agua, a aproximadamente la misma hora todos los días. No parta, rompa, triture ni mastique los comprimidos.

¿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?”

Entre los efectos secundarios comunes del RINVOQ están: infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, infecciones de los senos paranasales), náuseas, tos y fiebre.

Estos no son los únicos efectos secundarios 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 en su envase original entre 36 y 77 °F (2 y 25 °C) 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), ya que podría perjudicarlas. También puede pedirle a su proveedor de atención médica o al farmacéutico información sobre RINVOQ dirigida a proveedores de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de RINVOQ?

Principio activo: upadacitinib

Excipientes: celulosa microcristalina, hipromelosa, manitol, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido ferroso férrico y óxido férrico rojo.

Fabricado por: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Irlanda

Comercializado por: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064

RINVOQ es una marca registrada de AbbVie Biotechnology Ltd.

©2019 AbbVie Inc.

Para obtener más información, llame al 1-800-2-RINVOQ (1-800-274-6867)

o visite www.RINVOQ.com.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
Ref: 03-B725

Publicado: 08/2019

LAB-2484 ENGLISH MASTER

LAB-2723 SPANISH MASTER

abbvie