

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

| | |
|---|---------|
| Recuadro de advertencia | 12/2021 |
| Indicaciones y uso, Artritis reumatoide (1.1) | 12/2021 |
| Indicaciones y uso, Artritis psoriásica (1.2) | 12/2021 |
| Indicaciones y uso, Dermatitis atópica (1.3) | 1/2022 |
| Posología y forma de administración | |
| Evaluaciones e inmunizaciones recomendadas antes de iniciar el tratamiento (2.1) | 1/2022 |
| Posología recomendada para la artritis psoriásica (2.4) | 12/2021 |
| Posología recomendada para la dermatitis atópica (2.5) | 1/2022 |
| Posología recomendada para pacientes con disfunción renal o disfunción hepática grave (2.6) | 1/2022 |
| Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas (2.7) | 1/2022 |
| Contraindicaciones (4) | 1/2022 |
| Advertencias y precauciones | |
| Infecciones graves (5.1) | 12/2021 |
| Mortalidad (5.2) | 12/2021 |
| Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos (5.3) | 12/2021 |
| Eventos cardiovasculares adversos importantes (5.4) | 12/2021 |
| Trombosis (5.5) | 12/2021 |
| Reacciones de hipersensibilidad (5.6) | 1/2022 |
| Perforaciones gastrointestinales (5.7) | 12/2021 |
| Toxicidad embrionaria-fetal (5.9) | 1/2022 |

INDICACIONES Y USO

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

- 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 administrar 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 administrar 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 intensa y cuya enfermedad no responde al tratamiento y no está bien controlada con otros fármacos 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)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Antes del tratamiento, actualice las inmunizaciones 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/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. (2.1, 2.8)

Artritis reumatoide

- La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. (2.3)

Artritis psoriásica

- La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. (2.4)

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. (2.6)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Infecciones graves:** Evite administrar RINVOQ en pacientes con infecciones graves activas, incluidas infecciones localizadas. (5.1)
- **Hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia). Suspenda la administración de RINVOQ 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 RINVOQ puede causar lesiones fetales. 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 administrar RINVOQ junto con vacunas elaboradas con microbios vivos. (5.10)

REACCIONES ADVERSAS

- **Artritis reumatoide y artritis psoriásica:** Las reacciones adversas (≥1%) fueron: infecciones de las vías respiratorias superiores, herpes zóster, herpes simple, bronquitis, náuseas, tos, pirexia y acné. (6.1)
- **Dermatitis atópica:** Las reacciones adversas (≥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)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** La dosis recomendada de RINVOQ para pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 es de 15 mg una vez al día. (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: 1/2022

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

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones e inmunizaciones 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 pacientes con disfunción renal o disfunción hepática grave

- 2.7 Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas
- 2.8 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 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

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

- 14.1 Artritis reumatoide
- 14.2 Artritis psoriásica
- 14.3 Dermatitis atópica

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 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)].

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 [CPNMI]) 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 (*major adverse cardiovascular events*, 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® (upadacitinib) 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 administrar 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 que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueantes del TNF.

- Limitaciones 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.

1.3 Dermatitis atópica

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

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

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones e inmunizaciones 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/mm³, una cifra absoluta de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³ o una concentración de hemoglobina inferior a 8 g/dl [consulte *Posología y forma de administración (2.8)* 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 (clase C de Child-Pugh) [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 pacientes con disfunción renal o disfunción hepática grave

Disfunción renal

Artritis reumatoide y artritis psoriásica:

- 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 (aclaramiento de creatinina [CrCL] <30 ml/min), 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 (CrCL >30 ml/min).

Disfunción hepática

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

2.7 Modificaciones posológicas por interacciones farmacológicas

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

2.8 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 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 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.

4 CONTRAINDICACIONES

RINVOQ 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.

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
- hayan estado expuestos a la tuberculosis
- tengan antecedentes de una infección grave u oportunista
- hayan vivido o viajado en regiones de tuberculosis endémica o micosis endémicas o
- tengan 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 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 antituberculoso 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 ensayos 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 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 ensayos clínicos de RINVOQ® (upadacitinib) 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 cáncer de piel no melanocítico [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 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.

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 tratadas 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 ensayos 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 notificado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con RINVOQ. En estos ensayos, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo tratamiento de fondo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Vigile a los pacientes tratados con RINVOQ que podrían correr riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., que tengan antecedentes de diverticulitis o que tomen AINE). 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/mm³).

Evalúe la cifra de neutrófilos al inicio del tratamiento y, de allí en adelante, en 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/mm³) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.8)*].

Linfopenia

En los estudios clínicos con pacientes tratados con 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 (es decir, CAL inferior a 500 células/mm³) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.8)*].

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, 8 g/dl) [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.8)*].

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, 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 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, 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.

5.9 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 inmunizaciones de los pacientes (incluidas las vacunaciones contra la varicela zóster o profiláctica 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)]
- 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 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.

Reacciones adversas en pacientes con artritis reumatoide

En los ensayos 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; rino-faringitis; 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 2 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 (inclusive).

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 (inclusive). 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 (inclusive). En RA-I se observó trombosis arterial en 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg hasta la semana 24 (inclusive).

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 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 2 pacientes (0.2 por 100 años-paciente) tratados con upadacitinib 30 mg.

Anomalías analíticas

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos 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% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En RA-III y RA-V, en al menos una determinación se observaron elevaciones de la ALT y la AST ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 x 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 x LSN fueron transitorias y no requirieron interrumpir el tratamiento. En RA-III y RA-V, se observaron elevaciones de CPK >5 x 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/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 produjeron 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 ensayos clínicos se interrumpió si las cifras de CAN bajaban a menos de 1000 células/mm³.

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/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 produjeron 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 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 estudios 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 $>1\%$: 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 intensa. 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 corticoesteroides tópicos (CET) concomitantes.

En los ensayos 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 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 ≥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 |

* 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 fármaco, 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 y/o 30 mg y con una mayor frecuencia que en el grupo del placebo hasta la semana 16 (inclusive) fueron anemia, candidiasis bucal, neumonía 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 eczema herpético/erupción variceliforme de Kaposi.

Eczema herpético/erupción variceliforme de Kaposi

Período controlado con placebo (16 semanas): Se notificó eczema 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.

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); esto podría aumentar el riesgo de reacciones adversas con RINVOQ [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Vigile estrechamente la aparición de reacciones adversas en los pacientes al coadministrar RINVOQ 15 mg una vez al día con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la administración simultánea de RINVOQ 30 mg una vez al día e inhibidores potentes del CYP3A4.

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

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-fetal en animales, la administración de upadacitinib oral a ratas y conejas preñadas a exposiciones iguales o mayores a aproximadamente 2 y 17 veces la dosis de 15 mg y 0.9 y 8.5 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 30 mg (respectivamente) 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 posimplantación (solo conejos) y disminución del peso corporal de fetos de ratas y conejos. A aproximadamente 0.3 y 2.5 veces la dosis de 15 mg y 0.2 y 1.3 veces la DMRH de 30 mg no se observaron efectos tóxicos sobre el desarrollo en ratas y conejas preñadas (respectivamente) tratadas con upadacitinib oral durante la organogénesis. En un estudio sobre desarrollo pre y posnatal con ratas hembra preñadas, la administración oral de upadacitinib a exposiciones de aproximadamente 1.6 veces la DMRH de 30 mg 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.

Notifique los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de AbbVie Inc. llamando al 1-888-633-9110, o a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o 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 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 a aproximadamente 1.0 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 5 mg/kg/día y mayores), el upadacitinib tuvo efectos teratogénos (malformaciones esqueléticas de deformidad humeral y curvatura de la escápula). A una exposición de aproximadamente 48 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base 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 0.9 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 4 mg/kg/día o más), el upadacitinib tuvo efectos teratogénos (malformaciones esqueléticas como curvaturas del húmero y la escápula). A exposiciones de aproximadamente 0.2 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base 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 embrionario-fetal, 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 una exposición de aproximadamente 8.5 veces la DMRH de 30 mg (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 1.3 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron efectos tóxicos sobre el desarrollo en conejos.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal, ratas preñadas recibieron upadacitinib oral en dosis de 2.5, 5 y 10 mg/kg/día entre el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia (inclusive). A exposiciones de aproximadamente 1.6 veces la DMRH de 30 mg (sobre la base del ABC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día), no se observaron efectos tóxicos en las madres o ni sobre el desarrollo de las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia del upadacitinib en la leche humana, los efectos sobre el lactante alimentado con leche materna ni los efectos sobre la producción de leche. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales disponibles para el upadacitinib han mostrado que este se excreta en la leche (*consulte Datos*). Cuando un fármaco 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, advierta 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_{0-r}. El fármaco original representó alrededor del 97% del material relacionado con el fármaco presente 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 podría causar daño embrionario-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 y artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia de RINVOQ en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil y artritis psoriásica.

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 intensa 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.

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 ensayos 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.

8.6 Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes afectados de artritis reumatoide y artritis psoriásica que tengan disfunción renal leve, moderada o grave.

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 (CrCl <30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción renal leve o moderada.

No se ha estudiado el uso de RINVOQ en pacientes con nefropatía terminal; por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Disfunción hepática

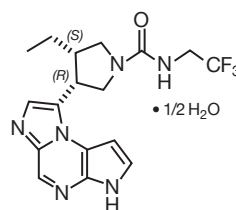
No es necesario ajustar la dosis en pacientes que tengan disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado el uso de RINVOQ en pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh C); por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población [*consulte Posología y forma de administración (2.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

RINVOQ® (upadacitinib) está formulado con upadacitinib, un inhibidor de las JAK. El 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 C₁₇H₁₉F₃N₆O • ½ H₂O. 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: dióxido de silicio coloidal, óxido ferrosférico, 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 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.

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. Sin embargo, 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 visitas se encontraron 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 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. Se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio en 4 días, con un mínimo de acumulación después de múltiples administraciones una vez diaria. La farmacocinética del upadacitinib es semejante entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y dermatitis atópica.

Absorción

Tras la administración oral de la formulación de liberación prolongada, el upadacitinib se absorbe en una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ 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 al upadacitinib (aumento de ABC_{inf} de 29% y de $C_{m\acute{a}x}$ de 39%). En los ensayos 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 secundaria del CYP2D6. La actividad farmacológica del upadacitinib se atribuye a la molécula original. En un estudio con radiomarcadores en seres humanos, 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 [^{14}C]-upadacitinib, el 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 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, 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)*].

Pacientes con disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave, el ABC_{inf} del upadacitinib fue 18%, 33% y 44% mayor, respectivamente, que el de pacientes con función renal normal. La $C_{m\acute{a}x}$ del upadacitinib en pacientes con función renal normal fue semejante a la de pacientes con disfunción renal. La disfunción renal de leve a moderada no ejerce un efecto de interés clínico sobre la exposición al upadacitinib para los esquemas posológicos de 15 o 30 mg una vez al día. Es probable que la disfunción renal grave aumente la exposición sistémica del upadacitinib tras la administración de dosis de 30 mg una vez al día en pacientes con dermatitis atópica. Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas; por ende, se recomienda modificar la dosis en pacientes con disfunción renal grave [*consulte Posología y forma de administración (2.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con 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 pacientes con disfunción hepática leve o moderada, el ABC_{inf} del upadacitinib fue 28% y 24% mayor, respectivamente, que el de pacientes con función hepática normal. La $C_{m\acute{a}x}$ del upadacitinib se mantuvo inalterada en pacientes con disfunción hepática leve, y fue 43% mayor en pacientes con disfunción hepática moderada frente a pacientes 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 (2.6)* 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 secundaria del CYP2D6. En la tabla 4 se presenta el efecto de fármacos coadministrados en las exposiciones plasmáticas al upadacitinib [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Tabla 4: Variación de la farmacocinética del upadacitinib en presencia de fármacos coadministrados

| Fármaco coadministrado | Esquema posológico del fármaco coadministrado | Cociente (IC del 90%) ^a | |
|---|---|------------------------------------|---------------------|
| | | $C_{m\acute{a}x}$ | 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 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) en concentraciones de interés 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 en concentraciones de interés clínico.

Los estudios clínicos indican que el upadacitinib no tiene efectos de interés clínico sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados. En la tabla 5 se muestra un resumen de los resultados de estudios clínicos que evaluaron el efecto del upadacitinib sobre otros fármacos.

Tabla 5: 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 de múltiples dosis de 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 de CYP1A2 sensible: Caféina | 30 mg QD ^c | 1.13 (1.05-1.22) | 1.22 (1.15-1.29) |
| Sustrato de CYP3A sensible: Midazolam | 30 mg QD ^c | 0.74 (0.68-0.80) | 0.74 (0.68-0.80) |
| Sustrato de CYP2D6 sensible: Dextrometorfano | 30 mg QD ^c | 1.09 (0.98-1.21) | 1.07 (0.95-1.22) |
| Sustrato de CYP2C9 sensible: S-warfarina | 30 mg QD ^c | 1.07 (1.02-1.11) | 1.11 (1.07-1.15) |
| Marcador de CYP2C19 sensible: 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 C_{máx} y ABC comparan la coadministración del medicamento y el upadacitinib con la administración del medicamento en monoterapia.
^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 por hasta 101 semanas en dosis orales de hasta 15 o 20 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 2.4 y 6.0 veces la DMRH de 30 mg 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

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 24 y 48 veces la DMRH de 30 mg 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 13 y 48 veces la DMRH de 30 mg sobre la base del ABC, respectivamente) afectaron negativamente la preñez, como muestran los hallazgos relacionados con la dosis de aumentos en las pérdidas posimplantación (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 1.0 veces la DMRH de 30 mg sobre la base del ABC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de RINVOQ 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® (upadacitinib) es de 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR50 en la semana 12. Los criterios secundarios clave de evaluación eran: 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 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 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 de HAQ-DI en 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 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 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 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 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12 frente al placebo. Los criterios secundarios clave frente al 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.

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 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 de HAQ-DI en la semana 12.

Respuesta clínica

En la tabla 6 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 6).

En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR20 por visita 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 7).

Tabla 6: 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 | | | | | | | | | | |
| ACR20 | | | | | | | | | | |
| 12ª/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) |
| 24ª/26 ^d | 59 | 79 20 (13, 27) | | | | | 36 | 67 32 (27, 37) | | |
| ACR50 | | | | | | | | | | |
| 12ª/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) |
| 24ª/26 ^d | 33 | 60 27 (19, 34) | | | | | 21 | 54 33 (28, 38) | | |
| ACR70 | | | | | | | | | | |
| 12ª/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) |
| 24ª/26 ^d | 18 | 44 26 (19, 33) | | | | | 10 | 35 25 (21, 29) | | |
| DAS28-CRP <2.6 | | | | | | | | | | |
| 12ª/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) |
| 24ª/26 ^d | 18 | 48 30 (23, 37) | | | | | 9 | 41 32 (27, 36) | | |

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70): mejoría según el Colegio Estadounidense de Reumatología $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$); CRP: proteína C-reactiva; DAS28: Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; FARMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FARMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; MTX: metotrexato; PBO: placebo; RI: respuesta inadecuada
En los análisis se imputó como "sin respuesta" a los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado, cambiaron de tratamiento aleatorizado o no contaban con datos en la semana de evaluación.

^a Ensayo RA-I, ensayo RA-III, ensayo RA-IV, ensayo RA-V
^b Ensayo RA-II
^c Ensayo RA-I
^d Ensayo RA-IV

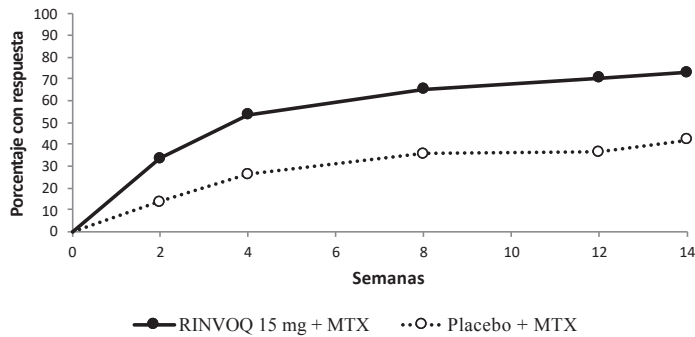
Tabla 7: Componentes de la respuesta ACR en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia^a

| | Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX | | Ensayo RA-II ^b 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 |
| Cantidad de articulaciones sensibles (0-68) | | | | | | | | | | |
| Al 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) |
| Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66) | | | | | | | | | | |
| Al 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) |
| Dolor^c | | | | | | | | | | |
| Al 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) |
| Evaluación global por el paciente^c | | | | | | | | | | |
| Al inicio | 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 | | | | | | | | | | |
| Al 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) |
| Evaluación global por el médico^c | | | | | | | | | | |
| Al 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) |
| CRP (mg/l) | | | | | | | | | | |
| Al 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.

^a Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).
^b El momento de evaluación del criterio principal de la eficacia es a 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; 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 8).

Tabla 8: Proporción de pacientes con una DAS28-CRP menor de 2.6 con cantidad de articulaciones activas residuales en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia

| | Ensayo RA-I sin tratamiento previo con MTX | |
|--|--|-------------------------|
| | MTX N = 314 | RINVOQ 15 mg N = 317 |
| Monoterapia | | |
| DAS28-CRP menor de 2.6 | | |
| 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) |
| | Ensayo RA-IV RI al MTX | |
| | PBO N = 651 | RINVOQ 15 mg N = 651 |
| MTX de fondo | | |
| DAS28-CRP menor de 2.6 | | |
| 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, 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 de ITSm respecto al inicio ≤ 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 9). 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 9). 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 9: 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 |
| Al inicio | 35.9 (52) | 34.0 (50) | |
| Semana 26 ^b | 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 |
| Al inicio | 13.3 (31) | 18.1 (38) | |
| Semana 24 ^d | 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% basados 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.

^b Se presentan la tasa lineal estimada de progresión estructural a la semana 26 y los errores estándar.

^c Medias de MC e IC del 95% basados en un modelo de regresión lineal ajustado a la variación respecto al valor inicial en el ITSm en función del grupo de tratamiento, ITSm inicial y región geográfica.

^d Se presentan la variación media respecto al valor 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 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 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 (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, 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 estudio 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12.

El estudio 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 evaluación era la proporción de pacientes que lograran una respuesta ACR20 en la semana 12.

Respuesta clínica

En ambos estudios, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron respuestas ACR20 significativamente más altas que con el placebo a la semana 12 (tabla 10, 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 mejorías en los componentes del ACR frente al placebo en el momento de evaluación del criterio principal de la eficacia (tabla 11).

Tabla 10: Respuesta clínica

| Estudio | Estudio PsA-I RI a FARME no biológicos | | Estudio PsA-II RI a FARMEb | |
|--------------|---|--|-------------------------------|--|
| | PBO % | RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95%) | PBO % | RINVOQ 15 mg % Δ (IC del 95%) |
| 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 $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$), 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 11: Componentes de la respuesta ACR^a

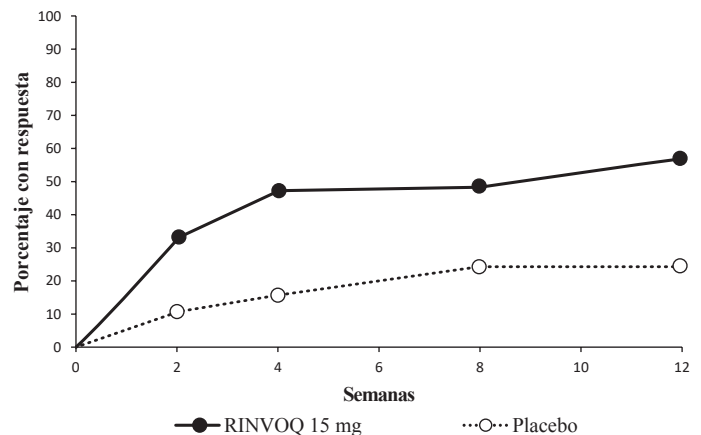
| Estudio | Estudio PsA-I RI a FARME no biológicos | | Estudio PsA-II RI a FARMEb | |
|--|---|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | PBO (N = 423) | RINVOQ 15 mg (N = 429) | PBO (N = 212) | RINVOQ 15 mg (N = 211) |
| Cantidad de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68) | | | | |
| Al 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) | | | | |
| Al 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^b | | | | |
| Al 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) |
| Evaluación global por el paciente^b | | | | |
| Al 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) |

| Estudio | Estudio PsA-I RI a FARME no biológicos | | Estudio PsA-II RI a FARMEb | |
|--|--|-------------|-------------------------------|-------------|
| | Índice de discapacidad (HAQ-DI)^c | | | |
| Al 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) |
| Evaluación global por el médico^b | | | | |
| Al 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) |
| hsCRP (mg/l) | | | | |
| Al 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
^a Los datos que se muestran son medias (desviación estándar).
^b Escala de evaluación numérica (NRS): 0: mejor; 10: peor
^c 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 visita.

Figura 2. Porcentaje de pacientes que lograron ACR20 en el estudio 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 estudio.

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 estudios, 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 10). 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 estudio PsA-I y de -0.21 (-0.30, -0.12) en el estudio PsA-II.

La proporción de pacientes con respuesta según el HAQ-DI (≥ 0.35 de mejoría respecto al valor inicial en la puntuación del HAQ-DI) a la semana 12 en el estudio PsA-I y el estudio 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 estudio 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 12). 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 ≤ 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 12: Variaciones radiográficas en el estudio 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%) ^a |
|------------------------|--------------------------------|---|--|
| ITSm | | | |
| Al inicio | 13.32 (31.2) | 13.14 (42.4) | |
| Semana 24 ^b | 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
^a 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.
^b 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 estudios, 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 estudios.

14.3 Dermatitis atópica

Se evaluó la eficacia de RINVOQ 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 ≥ 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 eczema (EASI) ≥ 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 ≥ 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 intensa). 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® (upadacitinib) 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 corticoesteroides tópicos (CET) concomitantes por 16 semanas.

En los tres ensayos se cuantificaron los dos criterios de evaluación primarios 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 de evaluación secundarios eran EASI-90 y EASI-100 a la semana 16 y la proporción de pacientes con reducción de la picazón (mejoría ≥ 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 ≥ 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 de evaluación secundario.

Respuesta clínica

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

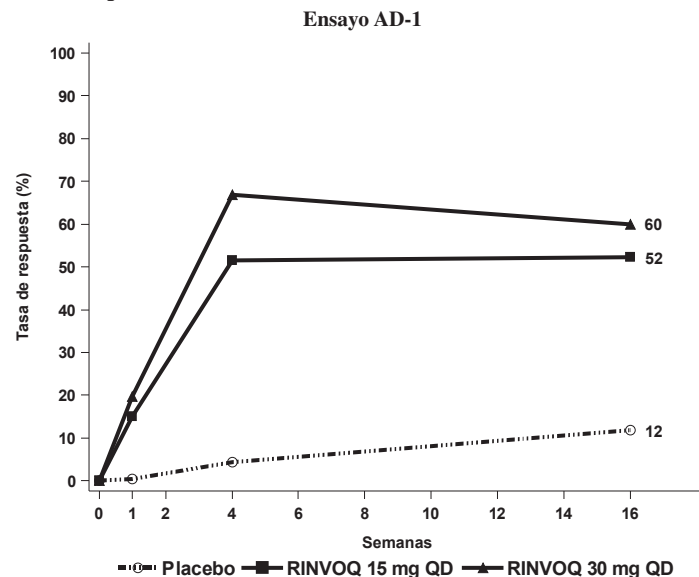
Los resultados de los ensayos con RINVOQ en monoterapia (AD-1 y AD-2) se presentan en la tabla 13. En la figura 3 se presenta la proporción de pacientes con una mejoría ≥ 4 puntos en la NRS de peor prurito a las semanas 1, 4 y 16 para los ensayos AD-1 y AD-2.

Tabla 13: Resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia a la semana 16 en pacientes con DA de moderada a intensa

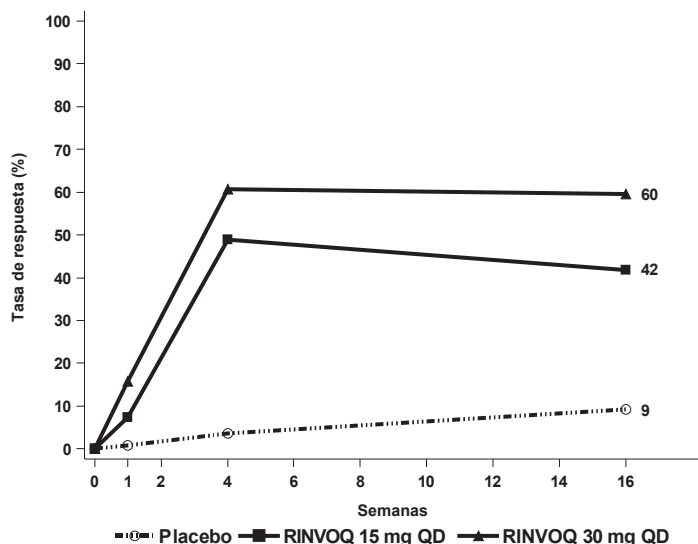
| | Ensayo AD-1 | | | Ensayo AD-2 | | |
|---|-------------|-------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------------|
| | PBO | RINVOQ 15 mg | RINVOQ 30 mg | PBO | RINVOQ 15 mg | RINVOQ 30 mg |
| Cantidad de pacientes aleatorizados | 281 | 281 | 285 | 278 | 276 | 282 |
| vIGA-AD 0/1 ^{a,b} | 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%) |
| EASI-75 ^a | 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%) |
| EASI-90 ^a | 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%) |
| EASI-100 ^a | 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%) |
| Cantidad de pacientes con puntuación inicial en la NRS de peor prurito ≥ 4 | 272 | 274 | 280 | 274 | 270 | 280 |
| Mejoría ≥ 4 puntos en la NRS de peor prurito ^c | 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%) |
| Cantidad de pacientes con puntuación inicial en la NRS ADerm-SS de dolor cutáneo ≥ 4 | 233 | 237 | 249 | 247 | 237 | 238 |
| Mejoría ≥ 4 puntos en la NRS ADerm-SS de dolor cutáneo ^d | 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%) |

Abreviaturas: ADerm-SS: escala de síntomas de dermatitis atópica; PBO: placebo
^a A partir de la cantidad de pacientes aleatorizados
^b Se definió "paciente con respuesta" como aquel con vIGA-AD de 0 o 1 ("ausente" o "casi ausente") con una reducción ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0-4
^c A partir de la cantidad de pacientes cuya NRS de peor prurito es ≥ 4
^d A partir de la cantidad de pacientes cuya NRS ADerm-SS de dolor cutáneo es ≥ 4

Figura 3: Proporción de pacientes con DA de moderada a intensa con mejoría ≥ 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)

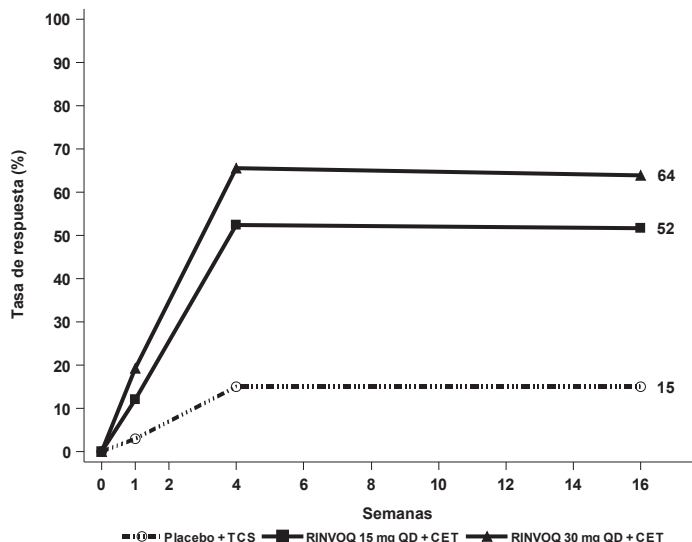
Los resultados del ensayo de RINVOQ con CET concomitantes (AD-3) se presentan en la tabla 14. En la figura 4 se presenta la proporción de pacientes con una mejoría ≥ 4 puntos en la NRS de peor prurito a las semanas 1, 4 y 16 para el ensayo AD-3.

Tabla 14: Resultados de eficacia con CET concomitantes a la semana 16 en pacientes con DA de moderada a intensa

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

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

Figura 4: Proporción de pacientes con DA de moderada a intensa con mejoría ≥ 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 15 y 16 se presentan, respectivamente, los resultados de eficacia de los ensayos de RINVOQ[®] (upadacitinib) 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 15: Resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia para pacientes pediátricos mayores de 12 años con DA de moderada a intensa a la semana 16

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

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

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

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

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

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Presentación

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ 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

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 quizás sean 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 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 ensayos 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 ensayos clínicos de RINVOQ y que los factores de riesgo incluyen el uso de AINE 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 ensayos clínicos de RINVOQ. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su proveedor de atención médica si tienen cambios repentinos en la visión 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)*].

Aconseje a las pacientes que se expongan a RINVOQ durante el embarazo que se comuniquen con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

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)*].

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.
 ©2019-2022 AbbVie Inc.
 Ref.: 20066213 Enero de 2022

LAB-6520 ENGLISH MASTER

LAB-6567 SPANISH MASTER

abbvie

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
RINVOQ®**

**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® (upadacitinib) 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, menciónese 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) 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 o escalofríos
- dolores musculares
- tos
- falta de aliento
- sensación de cansancio
- pérdida de peso
- enrojecimiento, calor o dolor de la piel o llagas en el cuerpo
- sangre en las flemas
- 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 tengan 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 intensos 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
- transpiración fría repentina
- 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) se han producido en personas mayores de 50 años que además tenían al menos 1 factor de riesgo de cardiopatía (enfermedad cardiovascular) y usaban 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, infórmele 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:
 - edema
 - 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 tomaban RINVOQ se han observado síntomas como ronchas (urticaria), dificultad para respirar, desmayos, 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), corticoesteroides o metotrexato.
- Obtenga atención médica de inmediato si tiene dolor en la zona del estómago, 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 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 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. 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 saber 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 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 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 eczema (dermatitis atópica) de moderado a intenso que no hayan respondido a tratamientos anteriores y cuyo eczema 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.

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 menores de 18 años con artritis idiopática juvenil o artritis psoriásica.

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

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 médicas, 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® (upadacitinib) 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.

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 para prevenir el embarazo mientras tome RINVOQ y al menos durante 4 semanas después de su última dosis de RINVOQ.
- Informe a su proveedor de atención médica si cree que está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con RINVOQ.
- Si toma RINVOQ durante el embarazo, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch para proporcionar información sobre su salud y la de su bebé.
- 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** amamante durante el tratamiento con RINVOQ ni durante los 6 días posteriores a su 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 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 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 los comprimidos de RINVOQ enteros. No parta, rompa, 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.

¿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?”

Los efectos secundarios más frecuentes de RINVOQ en personas tratadas por artritis reumatoide y artritis psoriásica son:

- 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

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

- 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-fosfocinasa
- 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 parecida a la gripe

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 visión durante el tratamiento con RINVOQ.

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 y 77 °F (2 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), ya que podría perjudicarlas.

También puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre RINVOQ dirigida a proveedores de atención médica.

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

Principio activo: upadacitinib

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

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.
©2019-2022 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.: 20066213

Revisado: 1/2022

LAB-6520 ENGLISH MASTER

LAB-6567 SPANISH MASTER

abbvie