

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ
Comprimidos Recubiertos, 15 mg**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

1.1 Nombre genérico

Upadacitinib

1.2 MARCA COMERCIAL

RINVOQ

2. INDICACIONES

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide **activa de moderada a severa**

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad DMARD (por sus siglas en inglés) sintéticos convencionales.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

3.2 Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

3.3 Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de daño una lesión hepático inducida por el medicamento.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las Guías Clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

3.4 Dosificación en poblaciones especiales

3.4.1 Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No hay información disponible.

3.4.2 Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales en los ancianos.

3.4.3 Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

3.4.4 Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (véase **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Se han informado infecciones **graves** y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones **graves** más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis (*véase REACCIONES ADVERSAS*). Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y **grave seria**, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o **grave**
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o **grave seria**. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TBC) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente **o Tuberculosis activa en quienes no se puede comprobar un curso de tratamiento adecuado, y para pacientes que hayan dado negativo en la prueba de TB latente, pero que tengan factores de riesgo de infección por TB.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TBC para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TBC es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TBC, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TBC antes de iniciar la terapia.

5.2 Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (**REACCIONES ADVERSAS**). Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

5.3 Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

5.4 Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ (*véase REACCIONES ADVERSAS*). Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida, que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o **cuando se considere** ~~al considerar~~ la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Se han informado casos de cáncer de piel no melanoma (NMSC) en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

5.5 Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (**RAN** <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de **RAL** <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse ni debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1 (véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) (véase **REACCIONES ADVERSAS**). Las elevaciones en el 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 de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación **inmediata oportuna** de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de **daño lesión hepático** inducido por medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de **daño** ~~lesión~~ hepático inducido por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

5.6 Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y DMARD biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.0

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

6.1 Inhibidores fuertes del CYP3A

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A (como ketoconazol, **Itraconazol**) (véase **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). RINVOQ debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A.

6.2 Inductores fuertes de la CYP3A

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A (como rifampicina, **fenitoína**), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ (véase **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 Embarazo: Rinvoq no se debe administrar durante el embarazo

Los datos humanos limitados con RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para fundamentar el riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos graves y abortos espontáneos.

Con base en estudios en animales, upadacitinib tiene el potencial de afectar **negativamente** a un feto en desarrollo.

En estudios de desarrollo embrionario fetal en animales, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos cuando las hembras preñadas recibieron upadacitinib durante el período de organogénesis con múltiplos de exposición de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg para ratas y conejos, respectivamente (véase Datos). Además, en un estudio de desarrollo pre/posnatal en ratas, la administración de upadacitinib no produjo efectos relacionados con el medicamento en las madres ni los cachorros.

7.1.1 Datos

Animal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Se ha demostrado que upadacitinib es teratogénico en ratas y conejos cuando se administra a exposiciones de 1.6 y 15 veces la dosis clínica de 15 mg (sobre una base de AUC en dosis orales maternas de 4 mg/kg/día y 25 mg/kg/día, respectivamente).

En dos estudios de desarrollo embrionario de ratas, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el día de gestación (GD, por sus siglas en inglés) 6 hasta el día GD 17. Upadacitinib fue teratogénico en todos los niveles de dosis estudiados en ratas, excepto en la dosis más baja de 1.5 mg/kg/día. Con las dosis de 4, 5, 25 y 75 mg/kg/día, los efectos relacionados con upadacitinib incluyeron un aumento en 2 malformaciones esqueléticas particulares (deformación de húmero y escápula curva) y con 75 mg/kg/día, aumento en huesos curvos de las patas delanteras y traseras. Adicionalmente, con 25 y 75 mg/kg/día, se observó un aumento en la curvatura de las costillas, una variación esquelética que también se consideró relacionada con upadacitinib.

En un estudio de desarrollo embrionario de conejos, las hembras preñadas recibieron dosis durante el período de organogénesis desde el GD 7 al GD 19. Upadacitinib fue teratogénico cuando se administró en dosis de 25 mg/kg/día. Los efectos sobre el desarrollo que se observaron con 25 mg/kg/día incluyeron un aumento en las pérdidas post implantación, aumento en las resorciones totales y precoces, pesos corporales fetales menores y aumento de la incidencia de malformaciones cardíacas. Además, la toxicidad materna dentro del grupo de dosis de 25 mg/kg/día se evidenció con pérdida de peso, menor consumo de alimentos y mayor incidencia de embarazos abortados.

En un estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se probó el desarrollo de las crías consecuente a la exposición de las madres desde la implantación hasta la lactancia y el destete. Debido a que las manifestaciones de los efectos inducidos durante este período pueden retrasarse, las observaciones continuaron hasta la madurez sexual de los cachorros. Las madres recibieron la dosis de GD 6 hasta el día de la lactancia (LD) 20. Upadacitinib no tuvo efectos a ningún nivel de dosis en las madres o sus crías en los *endpoints* conductuales o reproductivos.

7.1.2 Mujeres en edad reproductiva

En estudios de desarrollo embrionario animal, upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos (véase Datos).

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las 4 semanas posteriores a la dosis final de RINVOQ.

7.1.3 Fertilidad

Con base en los hallazgos en ratas, el tratamiento con upadacitinib no reduce la fertilidad en machos ni hembras con potencial reproductivo (véase **Toxicología No Clínica**).

7.2 Lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Se desconoce si upadacitinib/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción de upadacitinib en la leche.

No se puede excluir el riesgo de **reacciones adversas** en recién nacidos/lactantes. RINVOQ no se debe usar durante la lactancia.

Se debe advertir a las pacientes que no se recomienda el amamantamiento, durante el tratamiento con Upadacitinib y por 6 días después de la última dosis.

7.2.1 Datos

Animal

Después de la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche con el tiempo fueron aproximadamente 30 veces mayores en la leche en relación con el plasma materno. Aproximadamente el 97 % del material relacionado con el medicamento en la leche era el medicamento original.

8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

RINVOQ no tiene ninguna influencia, o esta es insignificante en la capacidad para conducir y operar máquinas.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en ensayos clínicos

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios clínicos fase III, se trató con Upadacitinib a un total de 3833 pacientes afectados con artritis reumatoide, de los cuales **2806 ~~2972~~** estuvieron expuestos durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales **1860 ~~1607~~** estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ de 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ de 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación órganos y sistemas	por	Muy común	Común	Poco común

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK), aumento de ALT, AST y peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg ni en el grupo con MTX.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ de 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg o en el grupo con MTX.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ de 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ de 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

RINVOQ de 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en **14,81 mg/dL y 17,17 mg/dL**
- la media en el colesterol HDL aumentó en **8,16 mg/dL y 9,01 mg/dL**
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en **13,55 mg/dL y 14,44 mg/dL**

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo,

respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un **RAN** <500 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ de 15 mg y placebo, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/L en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ de 15 mg como en el grupo con placebo.

10. TOXICOMANÍA Y DEPENDENCIA

Esta sección no aplica.

11. SOBREDOSIS

Upadacitinib se administró en ensayos clínicos en dosis equivalentes en AUC diaria a 60 mg de liberación prolongada una vez al día. Los eventos adversos fueron comparables con los observados en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90 % de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina dentro de las 24 horas siguientes a la dosificación (dentro del rango de dosis evaluadas en estudios clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda que se vigile al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollan reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación: Inmunosupresores.

Código ATC: L04AA44

12.1 Mecanismo de acción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Las cinasas Janus (JAKs, por sus siglas en inglés) son enzimas intracelulares importantes que transmiten citocinas o señales del factor de crecimiento implicados en una amplia gama de procesos celulares, que incluyen respuestas inflamatorias, hematopoyesis y vigilancia inmunológica. La familia de enzimas JAK contiene cuatro miembros, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 que trabajan en pares para fosforilar y activar los transductores de señales y activadores de transcripción (STATs, por sus siglas en inglés). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión génica y la función celular. La JAK1 es importante en las señales de citocinas inflamatorias, mientras que la JAK2 es importante para la maduración de los glóbulos rojos y las señales de la JAK3 desempeñan un papel en la vigilancia inmunológica y la función de los linfocitos.

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de JAK1. Upadacitinib inhibe más potentemente la JAK1 en comparación con la JAK2 y la JAK3. En ensayos de potencia celular que se correlacionaron con las respuestas farmacodinámicas *in vivo*, upadacitinib demostró una selectividad 50-70 veces mayor para JAK1 que para JAK2 y >100 veces para JAK1 que para JAK3.

12.2 Farmacodinámica

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

En voluntarios sanos, la administración de upadacitinib (formulación de liberación inmediata) resultó en una inhibición dependiente de la dosis y de la concentración de la fosforilación STAT3 inducida por IL-6 (JAK1/JAK2) y STAT5 inducida por IL-7 (JAK1/JAK3) en sangre entera. La inhibición máxima se observó 1 hora después de la dosificación, la cual regresó al punto basal al final del intervalo de dosificación.

Linfocitos

El tratamiento con upadacitinib se asoció a un pequeño aumento transitorio de la media de **RAL** con respecto al valor basal hasta la semana 36, que regresó gradualmente a los niveles basales o cerca de los niveles basales, con tratamiento continuo.

Inmunoglobulinas

En el período controlado, se observaron pequeñas disminuciones con respecto al valor basal en los niveles medios de IgG e IgM con el tratamiento con upadacitinib; sin embargo, los valores medios en la visita basal y en todas las visitas estaban dentro del rango de referencia normal.

hsCRP

El tratamiento con upadacitinib se asoció con disminuciones significativas con respecto al valor basal de los niveles medios de hsCRP, tan temprano como en la primera semana, que se mantuvieron con el tratamiento continuo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de upadacitinib sobre el intervalo QTc en sujetos que recibieron dosis únicas y múltiples (6 dosis) de upadacitinib. Upadacitinib no prolonga el intervalo QTc en concentraciones plasmáticas terapéuticas o supraterapéuticas.

12.3 Farmacocinética

Las exposiciones plasmáticas a upadacitinib son proporcionales a la dosis en el rango de dosis terapéutica. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 4 días con una acumulación mínima después de administraciones diarias múltiples. Las propiedades farmacocinéticas de RINVOQ se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de RINVOQ

Absorción	
T _{máx} (h)	2-4
Efecto de la comida rica en grasas (en relación con el ayuno)	Ningún efecto clínicamente significativo AUC: ↑ 29 %, C _{máx} ↑ 39 %
Distribución	
% unido a proteínas plasmáticas humanas	52
Relación sangre-plasma	1.0
Metabolismo	
Metabolismo	CYP3A, CYP2D6 (menor) No hay presencia de metabolitos activos
Eliminación	
t _{1/2} de eliminación de la fase terminal (h)	9-14
% de la dosis excretada sin cambios en la orina ^a	24
% de la dosis excretada sin cambios en las heces ^a	38
% de la dosis excretada como metabolitos ^a	34
^a Con base en la administración de una dosis única de solución de liberación inmediata de [¹⁴ C]upadacitinib en un estudio de balance de masas	

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

12.4.1 Insuficiencia renal

El deterioro renal no tiene efectos clínicamente significativos en la exposición a upadacitinib. Las AUC de upadacitinib fueron 18 %, 33 % y 44 % más altas en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La C_{máx} de upadacitinib fue similar en sujetos con función renal normal y deteriorada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

12.4.2 Insuficiencia hepática

El deterioro hepático leve (Child-Pugh A) y moderado (Child-Pugh B) no tiene efectos clínicamente significativos en la exposición a upadacitinib. Las AUC de upadacitinib fueron 28 % y 24 % más altas en los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. La $C_{m\acute{a}x}$ de upadacitinib no se modificó en sujetos con insuficiencia hepática leve y fue un 43 % mayor en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No se estudió upadacitinib en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C).

12.4.3 Factores intrínsecos

La edad, el sexo, el peso corporal, la raza y el origen étnico no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición a upadacitinib.

12.4.4 Interacciones medicamentosas

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de Upadacitinib

Upadacitinib es metabolizado *in vitro* por CYP3A con una pequeña contribución de CYP2D6. El efecto de los medicamentos administrados de manera concomitante en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Cambio en la farmacocinética de upadacitinib en presencia de medicamentos administrados de manera concomitante

Medicamento administrado de manera concomitante	Esquema del medicamento administrado de manera concomitante	Esquema de upadacitinib	N	Relación (IC 90 %) ^a		Impacto clínico
				$C_{m\acute{a}x}$	AUC	
Ketoconazol	400 mg una vez al día x 6 días	Dosis única de 3 mg ^b	11	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)	Utilice con precaución si se usa de manera crónica.
Rifampicina	600 mg una vez al día x 9 días	Dosis única de 12 mg ^b	12	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)	Puede disminuir la eficacia

IC: Intervalo de confianza

^a Las relaciones para $C_{m\acute{a}x}$ y AUC comparan la administración concomitante del medicamento con upadacitinib versus la administración de upadacitinib solo.

^b Upadacitinib se administró como una formulación de liberación inmediata.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

Metotrexato, los inhibidores de los transportadores OATP1B y los medicamentos modificadores del pH (por ejemplo, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib. El fenotipo metabólico CYP2D6 no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de upadacitinib, lo que indica que los inhibidores de CYP2D6 no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar la farmacocinética de otros medicamentos

El efecto de upadacitinib sobre las exposiciones plasmáticas a otros medicamentos se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Cambio en la farmacocinética de los medicamentos administrados de manera concomitante en presencia de upadacitinib

Medicamento administrado de manera concomitante	Esquema del medicamento administrado manera concomitante	Esquema de upadacitinib	N	Relación (IC 90 %)ª		Impacto clínico
				C _{máx}	AUC	
Midazolam	Dosis única de 5 mg	30 mg una vez al día x 10 días	20	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)	No se requiere ningún ajuste de la dosis
Rosuvastatina	Dosis única de 5 mg	30 mg una vez al día x 10 días	12	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)	No se requiere ningún ajuste de la dosis
Atorvastatina	Dosis única de 10 mg	30 mg una vez al día x 10 días	24	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)	No se requiere ningún ajuste de la dosis

IC: Intervalo de confianza

ª Las relaciones para C_{máx} y las AUC comparan la administración concomitante del medicamento con upadacitinib versus la administración del medicamento solo.

Upadacitinib no tiene efectos significativos sobre las exposiciones plasmáticas a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato o medicamentos que son sustratos para el metabolismo por CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 o CYP2C9.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de RINVOQ de 15 mg una vez al día se evaluó en cinco estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que cumplieran con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 (véase tabla 6). Los pacientes mayores de 18 años de edad fueron elegibles para participar. La presencia de al menos 6 articulaciones sensibles y 6 articulaciones inflamadas y la evidencia de inflamación sistémica basada en la elevación de hsCRP se requirió en la visita basal. Todos los estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta cinco años.

Tabla 6. Resumen del estudio clínico

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Medición de los resultados clave
SELECT- EARLY	Sin tratamiento previo con MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX 	<i>Endpoint</i> primario: <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 en la semana 12
		Monoterapia	<i>Endpoints</i> secundarios clave: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica (DAS28-CRP <2.6) en la semana 24 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤3.2) en la semana 12 • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12 • Progresión radiográfica (ΔmTSS) en la semana 24
SELECT- MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX 	<i>Endpoint</i> primario: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 14
		Monoterapia	<i>Endpoints</i> secundarios clave: <ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤3.2) en la semana 14 • Remisión clínica (DAS 28-CRP <2.6) en la semana 14 • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 14

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>En tratamiento de base con csDMARD</p>	<p><i>Endpoint</i> primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 12
			<p><i>Endpoints</i> secundarios clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤ 3.2) en la semana 12 • Remisión clínica (DAS28-CRP < 2.6) en la semana 12 • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>En tratamiento base con MTX</p>	<p><i>Endpoint</i> primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 12
			<p><i>Endpoints</i> secundarios clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica (DAS28-CRP < 2.6) en la semana 12 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤ 3.2) en la semana 12 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤ 3.2) versus adalimumab en la semana 12 (UE) o • ACR50 versus adalimumab en la semana 12 (EE. UU.) • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12 • Progresión radiográfica (ΔmTSS) en la semana 26
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^c (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>En tratamiento de base con</p>	<p><i>Endpoint</i> primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 12
			<p><i>Endpoint</i> secundario clave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

		csDMARD	enfermedad (DAS28-CRP ≤ 3.2) en la semana 12 <ul style="list-style-type: none"> • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12
<p>Abreviaturas (por sus siglas en inglés): ACR20 (o 50) = mejora ≥ 20 % (o ≥ 50 %) según el Colegio Estadounidense de Reumatología, bDMARD = medicamento biológico antirreumático modificador de la enfermedad; CR = respuesta clínica, CRP = proteína C reactiva, DAS28 = puntaje de actividad de la enfermedad con 28 recuentos de articulaciones, mTSS = Índice total de Sharp modificado, csDMARD = medicamento sintético convencional antirreumático modificador de la enfermedad, HAQ-DI = Cuestionario de evaluación del estado de salud – índice de discapacidad, IR = sujeto con respuesta inadecuada, MTX = metotrexato</p> <p>^a Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX o recibieron no más de 3 dosis semanales de MTX</p> <p>^b Los pacientes tuvieron respuestas inadecuadas a MTX</p> <p>^c Pacientes que tuvieron respuesta inadecuada a los csDMARD; los pacientes con exposición previa a un máximo de un bDMARD fueron elegibles (hasta un 20 % del número total de pacientes) si tuvieron una exposición limitada (< 3 meses) o tuvieron que discontinuar bDMARD debido a intolerancia.</p> <p>^d Pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al MTX; los pacientes con exposición previa a un máximo de un bDMARD (excepto adalimumab) fueron elegibles (hasta el 20 % del número total de pacientes del estudio) si tuvieron una exposición limitada (< 3 meses) o tuvieron que discontinuar bDMARD debido a intolerancia.</p> <p>^e Pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a por lo menos un bDMARD</p>			

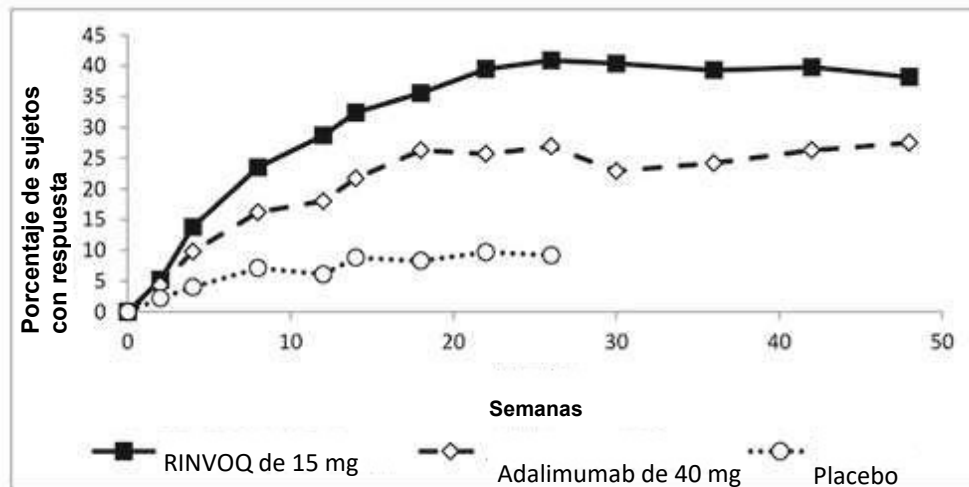
Respuesta clínica

Remisión y baja actividad de la enfermedad

En todos los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg logró una baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤ 3.2) y remisión clínica (DAS28-CRP < 2.6) en comparación con placebo, MTX o adalimumab (tabla 7). En comparación con adalimumab, se lograron respuestas significativamente más altas tan temprano como en la semana 8 y se mantuvieron hasta la semana 48 (figura 1). También se observaron respuestas significativamente más altas para otros resultados de actividad de la enfermedad, incluso CDAI ≤ 2.8 , SDAI ≤ 3.3 y remisión booleana. En general, tanto la baja actividad de la enfermedad como las tasas de remisión clínica fueron consistentes entre las poblaciones de pacientes, con o sin MTX.

Figura 1. Remisión clínica (DAS28-CRP) en el tiempo en SELECT-COMPARE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg



Respuesta del ACR

En todos los estudios, un número significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 semanas en comparación con placebo o MTX, excepto para ACR70 en SELECT-BEYOND (tabla 7, figura 2). El tiempo hasta el inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas y se observaron respuestas significativamente mayores tan temprano como en la primera semana para ACR20. Se observaron tasas de respuesta duraderas (con o sin MTX), con respuestas ACR20/50/70 mantenidas durante al menos 1 año.

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg, solo o en combinación con csDMARD, resultó en mejoras significativas en los componentes individuales de ACR, incluso recuentos de articulaciones sensibles e inflamadas, evaluaciones globales de pacientes y médicos, HAQ-DI, evaluación del dolor y hsCRP, en comparación con placebo o monoterapia con MTX (tabla 8).

En SELECT-COMPARE, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg logró ACR20/50/70 entre las semanas 12 y 48 en comparación con adalimumab. Además, se observaron mayores mejoras en los componentes individuales de ACR (tabla 8).

Figura 2. Porcentaje de pacientes que alcanzan ACR20 en SELECT-COMPARE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

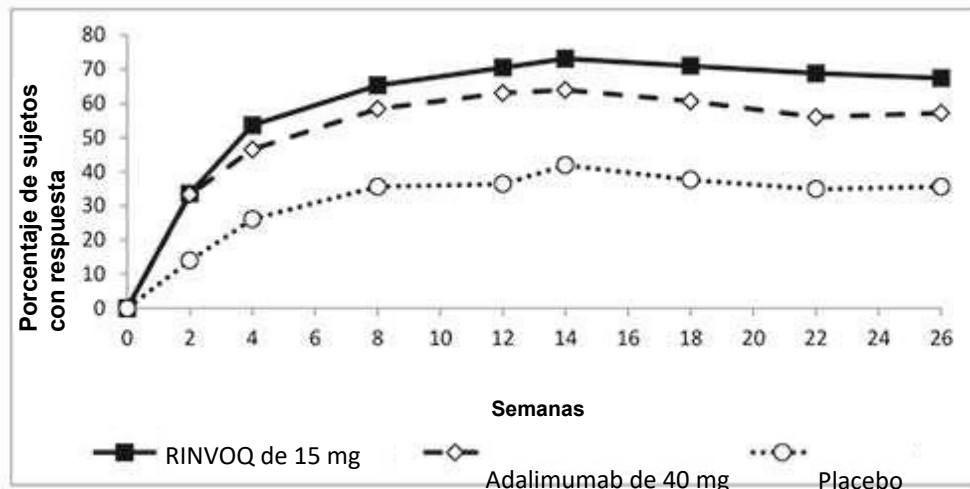


Tabla 7. Respuesta y remisión

Estudio	SELECT EARLY sin trat. previo con MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
LDA DAS28-CRP ≤3.2 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^e	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^e					18	55 ^{e,h}	39		
48	39	59 ^e						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP ≤2.6 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^e	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^e
24 ^c /26 ^d	18	48 ^f					9	41 ^{e,h}	27		
48	29	49 ^e						38 ⁱ	28		
ACR20 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^e	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^e					36	67 ^{e,i}	57		
48	57	74 ^e						65 ⁱ	54		
ACR50 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^e	15	42 ^e	15	38 ^e	15	45 ^{e,h}	29	12	34 ^e
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{e,h}	42		
48	43	63 ^e						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^e	3	23 ^e	6	21 ^e	5	25 ^{e,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^e					10	35 ^{e,h}	23		
48	29	51 ^e						36 ^h	23		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

SDAI \leq3.3 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	14 ^c	3	10 ^f	3	12 ^{e,j}	7	5	9
24 ^c /26 ^d	9	28 ^e					5	24 ^{e,h}	14		
48	16	32 ^e						25 ⁱ	17		
CDAI \leq2.8 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	13 ^c	3	9 ^f	3	13 ^{e,i}	8	5	8
24 ^c /26 ^d	11	28 ^e					6	23 ^{e,h}	14		
48	17	32 ^f						25 ⁱ	17		
Remisión booleana (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	13 ^f	1	9 ^c	4	10 ^f	2	10 ^{e,i}	4	2	7 ^g
24 ^c /26 ^d	7	24 ^e					4	18 ^{e,h}	10		
48	13	28 ^e						21 ^j	15		

Abreviaturas (por sus siglas en inglés): ACR20 (o 50 o 70) = mejora \geq 20 % (o \geq 50 % o \geq 70 %) según el Colegio Estadounidense de Reumatología; ADA = adalimumab; CDAI = Índice de actividad de enfermedades clínicas; CR = Remisión clínica; CRP = proteína c-reactiva, DAS28 = puntaje de actividad de la enfermedad con 28 recuentos de articulaciones; LDA = baja actividad de la enfermedad; MTX = metotrexato; PBO = placebo; SDAI = Índice de actividad de enfermedades sencillas; UPA= upadacitinib

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^bSELECT- MONOTHERAPY
^cSELECT- EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e p \leq 0.001, 0.01, y 0.05 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX
^f p \leq 0.01 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX
^g p \leq 0.05 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX
^h p \leq 0.001 comparación de upadacitinib versus adalimumab
ⁱ p \leq 0.01 comparación de upadacitinib versus adalimumab
^j p \leq 0.05 comparación de upadacitinib versus adalimumab

Respuesta radiográfica

La inhibición de la progresión del daño articular estructural se evaluó mediante la puntuación de Sharp total modificada (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular en las semanas 26 y 48 (SELECT-COMPARE) y la semana 24 (SELECT-EARLY).

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg resultó en una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño articular estructural en comparación con placebo en la semana 26 y 48 en SELECT- COMPARE y como monoterapia en comparación con MTX en la semana 24 en SELECT-EARLY (tabla 9). También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos tanto para las puntuaciones de erosión como de estrechamiento del espacio articular. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio de mTSS \leq 0) fue significativamente mayor con RINVOQ de 15 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

en comparación con placebo en la semana 26 y 48 (SELECT-COMPARE) y en comparación con MTX en la semana 24 (SELECT-EARLY).

Tabla 9. Cambios radiográficos

Estudio	SELECT EARLY sin trat. previo con MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Puntuación de Sharp Total Modificada, media del cambio con respecto al valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0.7	0.1 ^f	0.9	0.2 ^e	0.1
Semana 48	1.0	0,03	1.7	0.3 ^e	0.4
Puntuación de la erosión, media del cambio con respecto al valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0.3	0.1 ^e	0.4	0 ^e	0
Semana 48			0.8	0.1 ^e	0.2
Puntuación de estrechamiento del espacio articular, media del cambio con respecto al valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0.3	0.1 ^g	0.6	0.2 ^e	0.1
Semana 48			0.8	0.2 ^e	0.2
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^d					
Semana 24 ^b /26 ^c	77.7	87.5 ^f	76.0	83.5 ^f	86.8
Semana 48	74,3	89,9	74.1	86.4 ^e	87.9
Abreviaturas (por sus siglas en inglés): ADA = adalimumab; IR = sujeto con respuesta inadecuada; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a Todos los datos de placebo en la semana 48 se derivaron usando extrapolación lineal					
^b SELECT- EARLY					
^c SELECT- COMPARE					
^d Ninguna progresión se define como cambio en mTSS ≤0.					
^e p≤0.001 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX					
^f p≤0.01 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX					
^g p≤0.05 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX					

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con RINVOQ de 15 mg, solo o en combinación con csDMARD, produjo una mejora significativa en la función física en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab) según lo medido por HAQ-DI. Las mejoras se observaron tan temprano como en la semana 1 en comparación con placebo en SELECT-NEXT y SELECT-BEYOND y se mantuvieron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

hasta por 60 semanas. En SELECT-COMPARE, los pacientes tratados con RINVOQ de 15 mg tuvieron una mejora significativamente mayor en la función física en comparación con adalimumab ya en la semana 8 y se mantuvieron hasta la semana 48.

En todos los estudios, el tratamiento con RINVOQ de 15 mg, solo o en combinación con csDMARD, produjo una mejora significativamente mayor del dolor en comparación con todos los comparadores, según se midió en una escala analógica visual de 0 a 100, a las 12/14 semanas, con respuestas mantenidas durante un período de hasta 48 a 60 semanas. Se observó una reducción del dolor significativamente mayor tan temprano como en la semana 1 en comparación con placebo y en la semana 4 en comparación con adalimumab.

En todos los estudios, el tratamiento con RINVOQ de 15 mg produjo una mejora significativamente mayor en la duración media y la severidad de la rigidez matutina de las articulaciones en comparación con placebo o MTX. En SELECT-COMPARE, los pacientes tratados con RINVOQ tuvieron una mejora significativamente mayor en la severidad de la rigidez matutina de las articulaciones en comparación con adalimumab.

En todos los estudios, los pacientes que recibieron RINVOQ de 15 mg experimentaron una mejora significativamente mayor con respecto al valor basal en la puntuación del resumen de los componentes físicos (PCS, por sus siglas en inglés) de la Encuesta de Salud de Forma Corta (SF-36, por sus siglas en inglés) en comparación con placebo, adalimumab o MTX. En SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY y SELECT-COMPARE los pacientes que recibieron RINVOQ de 15 mg experimentaron una mejora significativamente mayor con respecto al valor basal en las puntuaciones del resumen de los componentes mentales (MCS) y en los ocho dominios del SF-36 en comparación con placebo o MTX.

La fatiga fue evaluada por la puntuación de la Evaluación funcional de la terapia para la enfermedad crónica-fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en los estudios SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE. El tratamiento con RINVOQ de 15 mg produjo una mejora significativa en la fatiga en comparación con placebo, MTX o adalimumab.

La inestabilidad laboral asociada a la AR fue evaluada por la Escala de inestabilidad laboral en artritis reumatoide (RA-WIS, por sus siglas en inglés) en pacientes empleados en SELECT-NEXT y SELECT-COMPARE. El tratamiento con RINVOQ resultó en una reducción significativamente mayor de la inestabilidad laboral en comparación con placebo.

14. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Upadacitinib es teratogénico tanto en ratas como en conejos (véase **Embarazo**).

14.1 Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de upadacitinib se evaluó en ratas Sprague-Dawley y ratones Tg.rasH2. No se observaron pruebas de tumorigenicidad en ratas macho o hembra que recibieron upadacitinib hasta por 101 semanas en dosis orales de hasta 15 o 20 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 4 y 10 veces la dosis clínica de 15 mg sobre una base AUC para machos y hembras, respectivamente).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg

No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 que recibieron upadacitinib durante 26 semanas en dosis orales de hasta 20 mg/kg/día en ratones machos o hembras.

14.2 Mutagenicidad

Upadacitinib no fue mutagénico ni genotóxico con base en los resultados de pruebas *in vitro* e *in vivo* para detectar mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

14.3 Alteración de la fertilidad

Upadacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis de hasta 50 mg/kg/día en machos y 75 mg/kg/día en hembras en un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano. Los aumentos relacionados con la dosis en las resorpciones fetales asociadas con pérdidas posimplantación con 25 y 75 mg/kg/día en este estudio se atribuyeron a los efectos en el desarrollo/teratogénicos de upadacitinib en ratas.

14.4 Toxicología y/o farmacología animal

En estudios no clínicos en animales, se observaron disminuciones de los linfocitos circulantes y de la celularidad de los tejidos linfoides, así como la supresión de la eritropoyesis, en ratas y perros en dosis clínicamente significativas. Los efectos secundarios relacionados con las infecciones oportunistas, como la demodicosis (sarna) en perros, se observaron en exposiciones aproximadamente el doble de la exposición esperada (AUC) en la dosis clínica de 15 mg.

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

15.1 Descripción

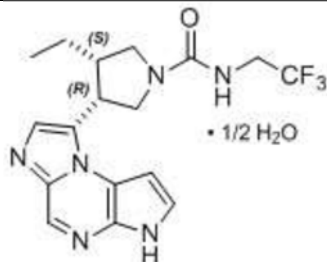
RINVOQ está formulado con upadacitinib, un inhibidor de JAK.

Upadacitinib es un polvo de color blanco a marrón claro con el siguiente nombre químico: (3*S*,4*R*)-3-etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazin-8-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida hidrato (2:1).

La concentración de upadacitinib se basa en upadacitinib anhidro. La solubilidad de upadacitinib en agua es de 38 a menos de 0.2 mg/ml en un rango de pH de 2 a 9 a 37 °C.

Upadacitinib tiene un peso molecular de 389.38 g/mol y una fórmula molecular de C₁₇H₁₉F₃N₆O • ½ H₂O. La estructura química de upadacitinib es:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 15 mg



Los comprimidos no contienen gluten.

15.2 Lista de excipientes

Cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: **según lo aprobado en el registro sanitario**

15.3 Almacenamiento

Almacenar a no más de **Según lo aprobado en el registro sanitario**

Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

15.4 Presentación

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ de 15 mg son:

según lo aprobado en el registro sanitario