

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ**

Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada, 15 mg

Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada, 30 mg

Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada, 45 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

1.1 Nombre genérico

Upadacitinib

1.2 Marca Comercial

RINVOQ

2. INDICACIONES

Rinvoq comprimidos recubiertos de liberación prolongada 15 mg, está indicado en:

Artritis reumatoide

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.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa en adultos que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.

Espondiloartritis Axial no Radiográfica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Espondilitis Anquilosante

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa en adultos con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Rinvoq comprimidos recubiertos de liberación prolongada 30 mg, está indicado en:

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Rinvoq comprimidos recubiertos de liberación prolongada 45 mg, está indicado en:

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Espondilitis anquilosante

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

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada
- Para los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día, puede ser apropiada una dosis de 30 mg una vez al día.
- Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

Para los pacientes a partir de 65 años, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de RINVOQ es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En el caso de los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado para la semana 8, se puede continuar con la dosis de RINVOQ 45 mg una vez al día durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Mantenimiento

La dosis recomendada de RINVOQ para el tratamiento de mantenimiento es de 30 mg o 15 mg una vez al día, según la condición individual del paciente. Una dosis de 15 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como aquellos con baja carga de enfermedad. Para pacientes ≥ 65 años, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En pacientes que han respondido al tratamiento con RINVOQ, los corticoesteroides pueden reducirse o interrumpirse de acuerdo con las prácticas asistenciales habituales.

3.2 Administración

Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

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

3.3 Inicio de la dosis

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

3.4 Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

3.5 Interrupción de la dosis

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 LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es <1000 células/ mm^3 y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL 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 hepático inducido por el medicamento.	
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las Guías Clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	
		12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

3.6 Dosificación en poblaciones especiales

3.6.1 Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

3.6.2 Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes 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, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de 30 mg de RINVOQ en comparación con el grupo de dosis diaria de 15 mg de RINVOQ.

3.6.3 Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 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**).

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave

	Indicación	Dosis recomendada una vez al día
Insuficiencia renal grave	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica	15 mg
	Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
		Mantenimiento: 15 mg

3.6.4 Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática 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**).

4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo.
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y grave, 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. 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 (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB 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.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

5.2 Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase **REACCIONES ADVERSAS**). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes tratados con RINVOQ en Japón. 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 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. (véase **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** para información sobre la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y el uso concomitante con RINVOQ).

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 la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

5.5 Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE) en pacientes que reciben inhibidores de JAK incluyendo RINVOQ. Si se presentan características clínicas de DVT/PE, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

5.6 Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos (véase **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

5.7 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 o 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) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

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

5.8 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.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

6.1 Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, claritromicina y pomelo) (*véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes con dermatitis atópica que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4. En el caso de los pacientes con colitis ulcerosa que utilizan inhibidores fuertes de CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día (hasta 16 semanas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Durante el tratamiento con upadacitinib, se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan pomelo.

6.2 Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (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 CYP3A4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 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, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 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

Animales

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, 0.8 y 7.6 veces la dosis clínica de 30 mg, y 0.6 y 5.6 veces la dosis clínica de 45 mg para ratas y conejos, respectivamente (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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

En un estudio de desarrollo embriofetal 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/posnatal 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 embriofetal 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 **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**).

7.2 Lactancia

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

7.2.1 Datos

Animales

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

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
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-fosfoquinasa en sangre (CPK) Incremento de Alanina transaminasa (ALT) Incremento de Aspartato transaminasa (AST) Incremento de 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			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, no se informaron casos activos de TB 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. La tasa global a largo plazo de TB activa para el grupo de RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

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. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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. La tasa general de incidencia de malignidad a largo plazo excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC) fue del 0.8 por 100 pacientes año para el grupo con RINVOQ de 15 mg en el programa de ensayos clínicos.

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. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

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 trombosis venosa (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. La tasa general de incidencia a largo plazo de eventos de trombosis venosa para el grupo con RINVOQ de 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

En los estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfoquinasa (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 <1000 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 LIBERACIÓN PROLONGADA 45 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/dL 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.

Artritis psoriásica

Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años-paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo 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 fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

Espondiloartritis axial no radiográfica

Un total de 187 pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 116.6 pacientes-año de exposición, de los cuales 35 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Espondilitis anquilosante

Un total de 596 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en los dos estudios clínicos, lo que representa 577.3 años-paciente de exposición, de los cuales 228 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica 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 4. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis, Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia, Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
<p>^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, 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</p> <p>^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral</p> <p>^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal</p>			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de TB en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de TB para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eczema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de dermatitis atópica fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK >5 x (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos >5 x ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

Colitis ulcerosa

Se ha estudiado RINVOQ en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave en un estudio clínico de fase 2b y tres estudios clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 y UC-3) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y en un estudio de extensión a largo plazo (*véase ESTUDIOS CLÍNICOS*) con un total de 1304 pacientes que representan 1821 años-paciente de exposición, de los cuales un total de 721 pacientes estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

En los estudios de inducción (fase 2b, UC-1 y UC-2), 719 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 45 mg, de los cuales 513 estuvieron expuestos durante 8 semanas y 127 sujetos estuvieron expuestos durante un máximo de 16 semanas.

En el estudio de mantenimiento UC-3 y el estudio de extensión a largo plazo, 285 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ de 15 mg, de los cuales 131 estuvieron expuestos durante, al menos, un año, y 291 pacientes recibieron, al menos, una dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 137 estuvieron expuestos durante, al menos, un año.

La frecuencia de las reacciones adversas que se enumeran a continuación se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas al medicamento

Clase de Órganos de Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones y parasitosis	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes zóster ^a Herpes simplex ^a Foliculitis Gripe	Neumonía ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a Linfopenia ^a	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia ^a Hiperlipidemia ^a	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ^a Erupción cutánea ^a	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Investigaciones		Aumento de CPK en sangre Aumento de ALT Aumento de AST	
^a Se presenta como términos agrupados			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 20.7 % y del 17.5 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 38.4 % y del 40.6 %, respectivamente, y del 37.6 % en el grupo de placebo. La tasa de infección a largo plazo para RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 73.8 y 82.6 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infección grave durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 1.3 % y del 1.3 %, respectivamente. No se observaron infecciones graves adicionales durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infección grave durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 3.2 % y del 2.4 %, respectivamente, y del 3.3 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección grave para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 4.1 y 3.9 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave reportada con más frecuencia en los estudios de colitis ulcerosa fue neumonía por COVID-19.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tuberculosis

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa, hubo 1 caso de tuberculosis activa informada en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones oportunistas (sin incluir la tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en el grupo de RINVOQ 45 mg fue del 0.4 % y del 0.3 % en el grupo de placebo. No se observaron infecciones oportunistas adicionales (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) durante el tratamiento de inducción extendido de 8 semanas con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, la frecuencia de la infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y 0.4 %, respectivamente, y del 0.8 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infección oportunista (sin incluir la tuberculosis y el herpes zóster) para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.6 y 0.3 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Se informaron casos de herpes zóster en 0 pacientes tratados con placebo y en 4 pacientes (3.8 por 100 años-paciente) tratados con RINVOQ 45 mg hasta 8 semanas. En los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg durante un máximo de 16 semanas en UC-1 y UC-2, se informaron casos de herpes zóster en 5 pacientes (12.9 por 100 años-paciente). La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 5.7 y 6.3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidades

En los estudios de inducción controlados con placebo, no se informaron malignidades. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de malignidades, sin incluir el cáncer de piel no melanoma (NMSC), en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.4 %, 0.8 %, respectivamente, y del 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia de malignidades a largo plazo, sin incluir el NMSC, para el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 0.3 y 1.0 por 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos de colitis ulcerosa hubo 1 caso de perforación gastrointestinal informado en un paciente que recibió RINVOQ 15 mg durante el estudio de extensión a largo plazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Trombosis

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) durante 8 semanas en el grupo de RINVOQ 45 mg y en el grupo de placebo fue del 0.1 % y del 0.3 %, respectivamente. No se informaron eventos adicionales de trombosis venosa con el tratamiento de inducción extendido con RINVOQ 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de trombosis venosa durante 52 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.8 %, respectivamente, y del 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue de 1.0 y 0.7 por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN) en, al menos, una medición, en el 1.5 % y el 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg y en el 0 % y el 0.3 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 2.0 % y el 4.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en, al menos, una medición en el 1.6 % y el 2.0 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg y el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de ALT/AST se mantuvieron generalmente estables con el tiempo, incluso en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de los lípidos

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo durante 8 y 52 semanas, respectivamente, el tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, incluso el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Los cambios con respecto a los valores basales en los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol total aumentó en 0.95 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.87 mmol/l y 1.19 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del HDL aumentó en 0.44 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.21 mmol/l y 0.34 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

- La media del LDL aumentó en 0.52 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y en 0.65 mmol/l y 0.83 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de los triglicéridos disminuyó en 0.05 mmol/l en el grupo de inducción de RINVOQ 45 mg y aumentó en 0.03 mmol/l y 0.08 mmol/l en los grupos de mantenimiento de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, se observaron aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK). Las elevaciones de CPK > 5 veces el ULN se informaron en el 2.2 % y el 0.3 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 45 mg y de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, se informaron elevaciones de CPK >5 veces el ULN en el 4.0 % y 6.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 2.8 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición se produjeron en el 0.8 % y el 2.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente.

Linfopenia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, en el 2.0 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 0.8 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en, al menos, una medición, se produjeron en el 1.6 % y el 0.8 % de los pacientes en los grupos de 15 mg y 30 mg de RINVOQ.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Anemia

En los estudios de inducción controlados con placebo de 8 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl, en al menos una medición, se produjeron en el 0.3 % de los pacientes del grupo de RINVOQ 45 mg y en el 2.1 % de los pacientes del grupo de placebo. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo de 52 semanas, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en, al menos una medición, se produjeron en el 0.4 % y el 0.4 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, y en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de placebo, respectivamente.

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

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de JAK1. Las cinasas Janus (JAKs) 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 (STAT). 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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. La patogénesis de la dermatitis atópica está dirigida por citocinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) que transducen señales mediante la vía de la JAK1. La inhibición de la JAK1 con upadacitinib, reduce la señalización de muchos mediadores que dirigen las señales y síntomas de la dermatitis atópica tales como las lesiones cutáneas eczematosas y prurito. Las citocinas proinflamatorias (principalmente IL 6, IL 7, IL 15 e IFN γ) transducen señales a través de la vía JAK1 y están involucradas en la patogénesis de la colitis ulcerosa. La inhibición de JAK1 con upadacitinib modula la señalización de las citocinas dependientes de JAK que subyacen a la carga inflamatoria, los signos y los síntomas de la colitis ulcerosa.

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

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

hsCRP

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció con disminuciones significativas con respecto al valor basal de los niveles medios de hsCRP ya en la primera semana, que se mantuvieron con el tratamiento continuo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Electrofisiología cardíaca

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

Estudio Vaccine

La influencia de RINVOQ en la respuesta humoral luego de la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, fue evaluada en 111 pacientes con artritis reumatoidea que estaban en un tratamiento estable con upadacitinib 15 mg (n=87) o 30 mg (n=24). 97% de los pacientes (n=108) estaban en tratamiento concomitante con metrotexato. La vacunación resultó en una respuesta humoral satisfactoria en 67.5% (IC 95%: 57.4, 77.5) y 56.5% (IC 95%: 36,3 76,8) de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente.

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 6.

Tabla 6. 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 % a un 60 %
Distribución	
% unido a proteínas plasmáticas humanas	52
Relación sangre-plasma	1.0
Metabolismo	
Metabolismo	CYP3A4, 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	34

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

^a Con base en la administración de una dosis única de solución de liberación inmediata de [¹⁴C]upadacitinib en un estudio de balance de masas

12.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

12.4.1 Insuficiencia renal

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. Para obtener información sobre la dosificación en pacientes con insuficiencia renal, véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**.

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_{máx} 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. La farmacocinética de upadacitinib es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica y colitis ulcerosa.

12.4.4 Interacciones medicamentosas

Posibilidad de que otros medicamentos afecten 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 7.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Tabla 7. 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 _{máx}	AUC	
Ketoconazol	400 mg una vez al día x 6 días	Dosis única de 3 mg ^b	1 1	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)	La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día. para la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la dermatitis atópica. Use con precaución si se usa de manera crónica. En el caso de la colitis ulcerosa, la dosis de inducción debe reducirse a 30 mg y la dosis de mantenimiento debe reducirse a 15 mg cuando se combina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

						con inhibidores fuertes de CYP3A4.
Rifampicina	600 mg una vez al día x 9 días	Dosis única de 12 mg ^b	1 2	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 _{máx} 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.						

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.

Posibilidad de que upadacitinib afecte la farmacocinética de otros medicamentos

El efecto de upadacitinib sobre las exposiciones plasmáticas a otros medicamentos se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Cambio en la farmacocinética de los medicamentos administrados de manera concomitante en presencia de Upadacitinib

Medicamento administrado de manera concomitante	Esquema del medicamento o administrado de 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Midazolam	Dosis única de 5 mg	45 mg una vez al día x 10 días	19	0.75 (0.69-0.83)	0.76 (0.69-0.83)	No se requiere ningún ajuste de la dosis
Dextrometorfano	Dosis única de 30 mg	45 mg una vez al día x 10 días	19	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)	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.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoide

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 cumplían con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 (véase tabla 9). Los pacientes de 18 años de edad o mayores 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. Cuatro estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta cinco años, y un estudio (SELECT-COMPARE) incluyó una extensión a largo plazo de hasta 10 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 9. Resumen de los estudios clínicos

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Medición de los resultados clave
SELECT- EARLY	Sin tratamiento o 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 • SF-36 PCS (forma corta-escala de componente físico)
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 • SF-36 PCS (forma corta-escala de componente físico) • Rigidez matutina

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

SELECT-NEXT	csDMAR D-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 • SF-36 PCS (forma corta-escala de componente físico) • Rigidez matutina • FACIT-F (Evaluación funcional de terapia de enfermedades crónicas-Fatiga)
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg 	<p><i>Endpoint</i> primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

		En tratamiento base con MTX	<i>Endpoints</i> secundarios clave: <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 <i>o</i> • ACR50 versus adalimumab en la semana 12 • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12 • Progresión radiográfica (ΔmTSS) en la semana 26 • SF-36 PCS (forma corta-escala de componente físico) • Rigidez matutina • FACIT-F (Evaluación funcional de terapia de enfermedades crónicas-Fatiga)
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo 	<i>Endpoint</i> primario: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la semana 12
		En tratamiento de base con csDMARD	<i>Endpoint</i> secundario clave: <ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-CRP ≤3.2) en la semana 12 • Δ Función física (HAQ-DI) en la semana 12 • SF-36 PCS (forma corta-escala de componente físico)
Abreviaturas: 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			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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

^a Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX o recibieron no más de 3 dosis semanales de MTX

^b Los pacientes tuvieron respuestas inadecuadas a MTX

^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.

^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.

^e Pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a por lo menos un bDMARD

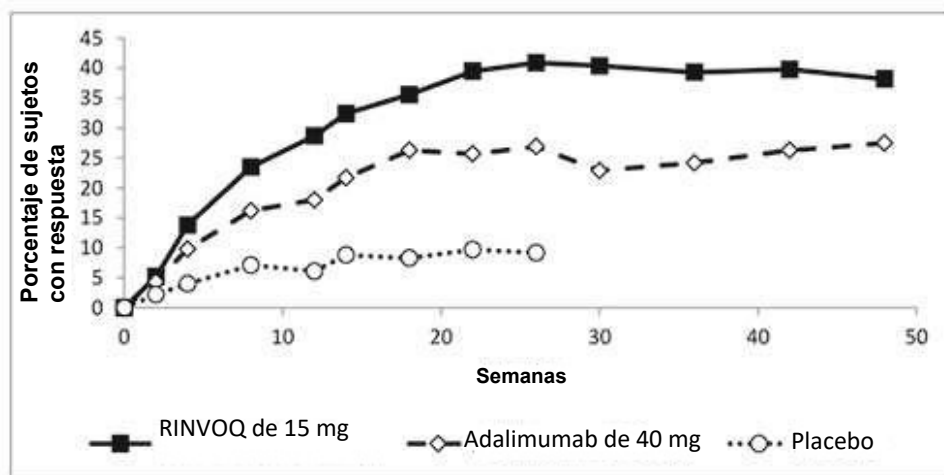
Respuesta clínica

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 10). En comparación con adalimumab, se lograron respuestas significativamente más altas ya 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, y se mantuvieron durante 3 años según los resultados disponibles del estudio de extensión a largo plazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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



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 10, 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 3 años según los resultados disponibles del estudio de extensión a largo plazo.

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 11).

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 11).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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

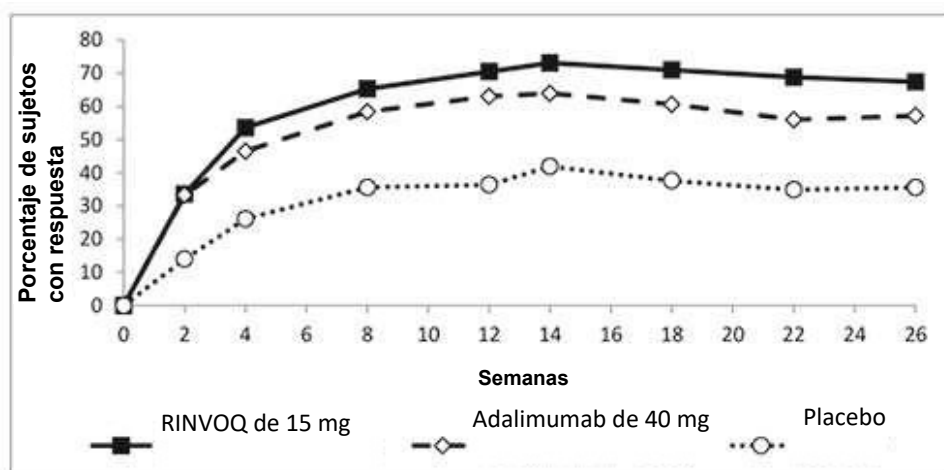


Tabla 10. Respuesta y remisión

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 de 15mg	MTX	UPA de 15mg	PBO	UPA de 15mg	PBO	UPA de 15mg	ADA de 40mg	PBO	UPA de 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		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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		
SDAI ≤3.3 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	14 ^e	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 ≤2.8 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	13 ^e	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 ^e	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		
<p>Abreviaturas: ADA = adalimumab; CDAI = Índice de actividad de enfermedades clínicas; LDA = baja actividad de la enfermedad; PBO = placebo; SDAI = Índice de actividad de enfermedades sencillas; UPA= upadacitinib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT- MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT- EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e p≤0.001 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX</p> <p>^f p≤0.01 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX</p> <p>^g p<0.05 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX</p> <p>^h p≤0.001 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p> <p>ⁱ p≤0.01 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p> <p>^j p<0.05 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p>											

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 11. Componentes de la respuesta ACR (media del cambio con respecto al valor basal)^a

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 de 15 mg	MTX	UPA de 15 mg	PBO	UPA de 15 mg	PBO	UPA de 15 mg	ADA de 40 mg	PBO	UPA de 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
Número de articulaciones sensibles (0-68)											
12 ^b / 14 ^c	-13	-17 ^h	-11	-15 ^h	-8	-14 ^h	-10	-16 ^{h,k}	-14	-8	-16 ^h
24 ^d / 26 ^e	-16	-19 ^h					-9	-18 ^{h,j}	-15		
Número de articulaciones inflamadas (0-66)											
12 ^b / 14 ^c	-10	-12 ^h	-8	-11 ^h	-6	-9 ^h	-7	-11 ^h	-10	-6	-11 ^h
24 ^d / 26 ^e	-12	-14 ^h					-6	-12 ^h	-11		
Dolor^f											
12 ^b / 14 ^c	-25	-36 ^h	-14	-26 ^h	-10	-30 ^h	-15	-32 ^{h,i}	-25	-10	-26 ^h
24 ^d / 26 ^e	-28	-40 ^h					-19	-37 ^{h,j}	-32		
Evaluación global del paciente^f											
12 ^b / 14 ^c	-25	-35 ^h	-11	-23 ^h	-10	-30 ^h	-15	-30 ^{h,i}	-24	-10	-26 ^h
24 ^d / 26 ^e	-28	-39 ^h					-18	-36 ^{h,j}	-30		
Índice de discapacidad (HAQ-DI)^g											
12 ^b / 14 ^c	-0.5	-0.8 ^h	-0.3	-0.7 ^h	-0.3	-0.6 ^h	-0.3	-0.6 ^{h,j}	-0.5	-0.2	-0.4 ^h

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

24 ^d / 26 ^e	-0.6	-0.9 _h					- 0.3	- 0.7 ^{h,j}	-0.6		
Evaluación global del médico^f											
12 ^b / 14 ^c	-35	-46 ^h	-26	-40 ^h	-23	-38 ^h	-25	-39 ^h	-36	-26	-39 ^h
24 ^d / 26 ^e	-45	-50 ^h					-27	-45 ^{h,j}	-41		
hsCRP (mg/l)											
12 ^b / 14 ^c	- 10. 6	- 17.5 _h	-1.1	- 10. 2 ^h	-0.4	- 10.1 ^h	- 1.7	- 12.5 ^h j	-9.2	-1.1	- 11.0 ^h
24 ^d / 26 ^e	- 11. 6	- 18.4 _h					- 1.5	- 13,5 ^h j	- 10. 3		
<p>^a Los datos que se muestran son la media</p> <p>^b SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^c SELECT- MONOTHERAPY</p> <p>^d SELECT- EARLY</p> <p>^e SELECT- COMPARE</p> <p>^f Escala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor</p> <p>^g Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0=mejor, 3=peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades diarias.</p> <p>^h p≤0.001 comparación de upadacitinib versus placebo o MTX</p> <p>ⁱ p≤0.001 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p> <p>^j p≤0.01 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p> <p>^k p<0.05 comparación de upadacitinib versus adalimumab</p>											

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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 12). 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 ≤ 0) fue significativamente mayor con RINVOQ de 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). La inhibición de la progresión del daño estructural de la articulación se mantuvo hasta la semana 96 en ambos estudios para los pacientes que recibieron RINVOQ 15 mg.

Tabla 12. 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			1.7	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			74.1	86.4 ^e	87.9

^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 $p \leq 0.001$ comparación de upadacitinib versus placebo o MTX
^f $p \leq 0.01$ comparación de upadacitinib versus placebo o MTX
^g $p < 0.05$ comparación de upadacitinib versus placebo o MTX

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 ya en la semana 1 en comparación con placebo en SELECT-NEXT y SELECT-BEYOND y se mantuvieron 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 ya en la semana 1 en comparación con placebo y en la semana 4 en comparación con adalimumab.

Las mejoras en HAQ-DI y en el dolor se mantuvieron durante 3 años para los pacientes que recibieron RINVOQ 15 mg según los resultados disponibles de SELECT-COMPARE y SELECT-EARLY.

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) de la Encuesta de Salud de Forma Corta (SF-36) 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) 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) en pacientes empleados en SELECT-NEXT y SELECT-COMPARE. El tratamiento con RINVOQ 15 mg resultó en una reducción significativamente mayor de la inestabilidad laboral en comparación con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Artritis Psoriásica

La eficacia y seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día se evaluó en dos estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años o mayores con artritis psoriásica activa moderada a severa (tabla 13) que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un DMARD. Todos los pacientes tuvieron artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses, según los Criterios de Clasificación de Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placa activa o antecedentes de psoriasis en placa. Los estudios incluyen extensiones a largo plazo de hasta 5 años (SELECT-PsA 1) y 3 años (SELECT-PsA 2).

Tabla 13. Resumen de estudios clínicos

Nombre del Estudio	Población (n)	Brazos de Tratamiento	Medida de Resultado Clave
SELECT-PsA 1	DMARD-IR ^a no biológico (1705)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg 	<i>Endpoint</i> Primario: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la Semana 12
			<i>Endpoints</i> Secundarios clave: <ul style="list-style-type: none"> • MDA en la Semana 24 • Resolución de entesitis (LEI=0) y dactilitis (LDI=0) en la Semana 24 • PASI75 en la Semana 16 • sIGA en la Semana 16 • SAPS en la Semana 16 • Progresión radiográfica (Δ mTSS) en la Semana 24 • Δ Función Física (HAQ-DI) en la Semana 12 • SF-36 PCS en la Semana 12 • FACIT-F en la Semana 12 • ACR20, dolor, y Δ Función Física (HAQ-DI) versus adalimumab en la Semana 12
SELECT-PsA 2	bDMARD-IR ^b (642)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo 	<i>Endpoint</i> Primario: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 en la Semana 12
			<i>Endpoints</i> Secundarios Clave: <ul style="list-style-type: none"> • MDA en la Semana 24 • PASI75 en la Semana 16 • sIGA en la Semana 16 • SAPS en la Semana 16

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

			<ul style="list-style-type: none">• Δ Función Física (HAQ-DI) en la Semana 12• SF-36 PCS en la Semana 12• FACIT-F en la Semana 12
Abreviaturas: MDA = actividad mínima de la enfermedad; mTSS = Puntuación total de Sharp modificada; PASI = Índice de área y severidad de la psoriasis; SAPS = Autoevaluación de los síntomas de la psoriasis; sIGA = Evaluación estática global de la psoriasis por el investigador			
^a Pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a por lo menos un DMARD no biológico			
^b Pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a por lo menos un bDMARD			

Respuesta Clínica

En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron la respuesta ACR20 significativamente en comparación con el placebo en la Semana 12 (tabla 14, figura 3). En SELECT- PsA 1, RINVOQ 15 mg alcanzó la no inferioridad en comparación con adalimumab en la proporción de pacientes que lograron la respuesta ACR20 en la Semana 12. Una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg lograron respuestas ACR50 y ACR70 en la Semana 12 en comparación con placebo. El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas y se observaron mayores respuestas desde la Semana 2 para la ACR20.

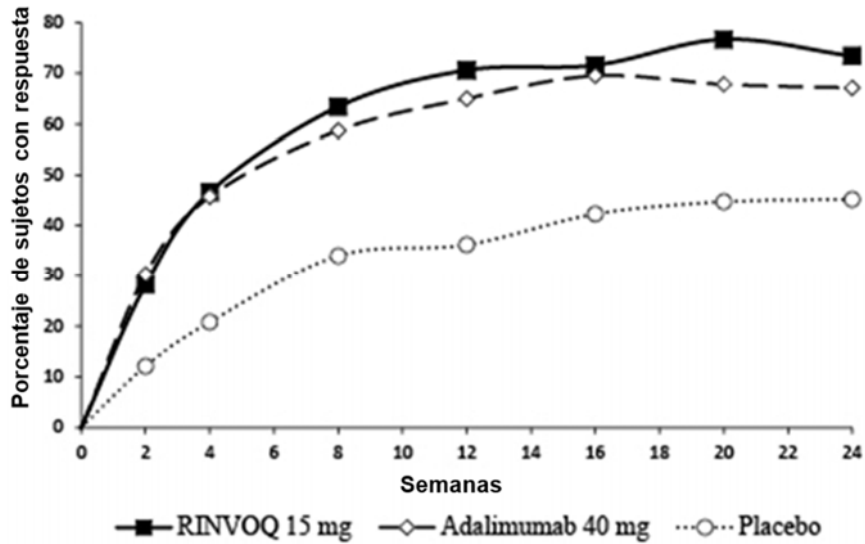
El tratamiento con RINVOQ 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de la ACR, incluidos los recuentos de articulaciones sensibles/dolorosas e inflamadas, las evaluaciones globales de los pacientes y los médicos, el HAQ-DI, la evaluación de dolor y la hsCRP en comparación con el placebo (tabla 15). El tratamiento con RINVOQ 15 mg resultó en una mayor mejoría del dolor en comparación con adalimumab en la Semana 24.

En ambos estudios se observaron respuestas consistentes, en monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos, para los *endpoints* primarios y secundarios clave.

Se demostró la eficacia de RINVOQ 15 mg independientemente de los subgrupos evaluados, incluido el IMC basal, la hsCRP basal y el número de DMARD no biológicos anteriores (≤ 1 o >1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Figura 3. Porcentaje de Pacientes que Logran la ACR20 en SELECT-PsA 1



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 14. Respuesta Clínica

Estudio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR no biológico			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20 (% de pacientes)					
Semana 12	36	71 ^e	65	24	57 ^e
Semana 24	45	73 ^{f,h}	67	20	59 ^f
Semana 56		74	69		60
ACR50 (% de pacientes)					
Semana 12	13	38 ^f	38	5	32 ^f
Semana 24	19	52 ^{f,h}	44	9	38 ^f
Semana 56		60 ⁱ	51		41
ACR70 (% de pacientes)					
Semana 12	2	16 ^f	14	1	9 ^f
Semana 24	5	29 ^{f,i}	23	1	19 ^f
Semana 56		41 ^h	31		24
MDA (% de pacientes)					
Semana 12	6	25 ^f	25	4	17 ^f
Semana 24	12	37 ^e	33	3	25 ^e
Semana 56		45	40		29
Resolución de la entesitis (LEI=0; % de pacientes)^a					
Semana 12	33	47 ^f	47	20	39 ^f
Semana 24	32	54 ^e	47	15	43 ^f
Semana 56		59	54		43
Resolución de la dactilitis (LDI=0; % de pacientes)^b					
Semana 12	42	74 ^f	72	36	64 ^g
Semana 24	40	77 ^f	74	28	58 ^g
Semana 56		75	74		51
PASI75 (% de pacientes)^c					
Semana 16	21	63 ^e	53	16	52 ^e
Semana 24	27	64 ^f	59	19	54 ^f
Semana 56		65	61		52
PASI90 (% de pacientes)^c					
Semana 16	12	38 ^f	39	8	35 ^f
Semana 24	17	42 ^f	45	7	36 ^f
Semana 56		49	47		41
PASI100 (% de pacientes)^c					
Semana 16	7	24 ^f	20	6	25 ^f

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Semana 24	10	27 ^f	28	5	22 ^f
Semana 56		35	31		27
sIGA 0/1 (% de pacientes)^d					
Semana 16	11	42 ^e	39	9	37 ^e
Semana 24	12	45 ^f	41	10	33 ^f
Semana 56		52	47		33
<p>Los pacientes que descontinuaron el tratamiento aleatorizado o a los que les faltaban datos en la semana de la evaluación se imputaron como pacientes sin respuesta en los análisis. Para la MDA, la resolución de la entesitis y la resolución de la dactilitis en la Semana 24/56, los sujetos con terapia de rescate en la Semana 16 se imputaron en los análisis como pacientes sin respuesta.</p> <p>^a En pacientes con entesitis en la visita basal (n=241, 270 y 265, de forma respectiva, para SELECT-PsA 1 y n=144 y 133, de forma respectiva, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^b En pacientes con dactilitis en la visita basal (n=126, 136 y 127, de forma respectiva, para SELECT-PsA 1 y n=64 y 55, de forma respectiva, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^c En pacientes con $\geq 3\%$ de psoriasis BSA en la visita basal (n=211, 214 y 211, de forma respectiva, para SELECT-PsA 1 y n=131 y 130, de forma respectiva, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^d En pacientes con sIGA ≥ 2 en la visita basal (n=313, 322 y 330, de forma respectiva, para SELECT-PsA 1 y n=163 y 171, de forma respectiva, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^e Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$</p> <p>^f Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$</p> <p>^g Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.01$</p> <p>^h Comparación nominal de upadacitinib versus adalimumab $p \leq 0.01$</p> <p>ⁱ Comparación nominal de upadacitinib versus adalimumab $p < 0.05$</p>					

Tabla 15. Componentes de la Respuesta ACR (cambio medio con respecto al valor basal)

Estudio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR no biológico			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
Número de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68)					
Semana 12	-7.1	-11.3 ^d	-10.3	-6.2	-12.4 ^d
Semana 24	-9.2	-13.7 ^d	-12.5	-6.6	-14.0 ^d
Semana 56		-16.2	-15.8		-18.0
Número de articulaciones inflamadas (0-66)					
Semana 12	-5.3	-7.9 ^d	-7.6	-4.8	-7.1 ^d
Semana 24	-6.3	-9.0 ^d	-8.6	-5.6	-8.3 ^d
Semana 56		-10.1	-10.2		-9.4
Evaluación del paciente sobre el dolor^a					

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Semana 12	-0.9	-2.3 ^d	-2.3	-0.5	-1.9 ^d
Semana 24	-1.4	-3.0 ^{d,g}	-2.6	-0.7	-2.2 ^d
Semana 56		-3.5 ^g	-3.0		-2.8
Evaluación global del paciente^a					
Semana 12	-1.2	-2.7 ^d	-2.6	-0.6	-2.3 ^d
Semana 24	-1.6	-3.4 ^{d,f}	-2.9	-0.8	-2.6 ^d
Semana 56		-3.8 ^f	-3.2		-3.1
Índice de discapacidad (HAQ-DI)^b					
Semana 12	-0.14	-0.42 ^{c,h}	-0.34	-0.10	-0.30 ^c
Semana 24	-0.19	-0.51 ^{d,f}	-0.39	-0.08	-0.33 ^d
Semana 56		-0.56 ^f	-0.44		-0.38
Evaluación global del médico^a					
Semana 12	-2.1	-3.6 ^d	-3.4	-1.4	-3.1 ^d
Semana 24	-2.8	-4.3 ^d	-4.1	-1.8	-3.8 ^d
Semana 56		-5.0	-4.8		-4.7
hsCRP (mg/l)					
Semana 12	-1.3	-7.1 ^d	-7.6	0.3	-6.6 ^d
Semana 24	-2.1	-7.6 ^d	-7.3	-0.9	-6.3 ^d
Semana 56		-7.8	-7.2		-6.5
^a Escala de valoración numérica (NRS): 0 = mejor, 10 = peor ^b Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0=mejor, 3=peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades diarias. ^c Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$ ^d Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$ ^e Comparación nominal de upadacitinib versus adalimumab $p \leq 0.001$ ^f Comparación nominal de upadacitinib versus adalimumab $p \leq 0.01$ ^g Comparación nominal de upadacitinib versus adalimumab $p < 0.05$					

En ambos estudios, las tasas de respuesta para ACR20/50/70, MDA, PASI75/90/100, sIGA, resolución de entesitis y resolución de dactilitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se mantuvieron hasta la Semana 56.

Respuesta radiográfica

En SELECT-PsA 1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiológicamente y se expresó como el cambio a partir del valor basal en la Puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular, en la Semana 24.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

El tratamiento con RINVOQ 15 mg resultó en una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural articular en comparación con el placebo en la Semana 24 (tabla 16). También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las puntuaciones tanto de erosión como de estrechamiento del espacio articular. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en la mTSS ≤ 0.5) fue mayor con RINVOQ 15 mg en comparación con el placebo en la Semana 24.

Tabla 16. Cambios radiográficos en SELECT-PsA 1

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Puntuación total de Sharp modificada, cambio medio con respecto al valor basal			
Semana 24	0.25	-0.04 ^c	0.01
Semana 56 ^a	0.44	-0.05 ^d	-0.06
Puntuación de la erosión, cambio medio con respecto al valor basal			
Semana 24	0.12	-0.03 ^d	0.01
Semana 56 ^a	0.30	-0.03 ^d	-0.05
Puntuación de estrechamiento del espacio articular, cambio medio con respecto al valor basal			
Semana 24	0.10	-0.00 ^f	-0.02
Semana 56 ^a	0.14	-0.03 ^e	-0.03
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^a			
Semana 24	92	96 ^f	95
Semana 56 ^a	89	97 ^d	94
^a Toda la data del placebo a la semana 56 se deriva usando extrapolación lineal			
^b Sin progresión, definida como cambio de mTSS ≤ 0.5			
^c Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$			
^d Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$			
^e Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.01$			
^f Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p < 0.05$			

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

En ambos estudios, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al valor basal en comparación con el placebo, según la evaluación de la HAQ-DI en la Semana 12 (tabla 15), que se mantuvo hasta la Semana 56.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

La proporción de sujetos con respuesta de HAQ-DI (≥ 0.35 mejoría con respecto al valor basal en la puntuación de HAQ-DI) en la Semana 12 en SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2 fue del 58% y el 45%, respectivamente, en pacientes que recibieron RINVOQ 15 mg, del 33% y el 27%, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo, y del 47% en pacientes que recibieron adalimumab (SELECT-PsA 1).

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el SF-36. En ambos estudios, los pacientes que recibieron RINVOQ 15 mg experimentaron una mejoría significativamente mayor respecto al valor basal en la Puntuación del Resumen del Componente Físico en comparación con el placebo en la Semana 12. También se observó una mayor mejoría en comparación con adalimumab. En la Puntuación del Resumen del Componente Mental y en los 8 dominios del SF-36 (Funcionamiento físico, Dolor Corporal, Vitalidad, Funcionamiento Social, Función Física, Salud General, Función Emocional y Salud Mental) se observó una mayor mejoría en comparación con el placebo. Las mejorías con respecto al valor basal se mantuvieron hasta la Semana 56 en ambos estudios.

Los pacientes que recibieron RINVOQ 15 mg experimentaron una mejoría significativamente mayor con respecto al valor basal en cuanto a la fatiga, medida por la puntuación FACIT-F, en la Semana 12 en comparación con el placebo en ambos estudios. Las mejorías con respecto al valor basal se mantuvieron hasta la Semana 56 en ambos estudios.

En ambos estudios se observó una mayor mejoría de los síntomas de la psoriasis referidos por los pacientes, medidos por la Autoevaluación de los Síntomas de la Psoriasis (SAPS), en la Semana 16 en los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en comparación con el placebo y adalimumab. Las mejorías con respecto al valor basal se mantuvieron hasta la Semana 56 en ambos estudios.

Entre los pacientes con espondilitis psoriásica, en ambos estudios los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías con respecto al valor basal, en las puntuaciones del Índice de Actividad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) y de la Actividad de la Espondilitis Anquilosante (ASDAS), en comparación con el placebo en la Semana 24. También se observaron mayores mejorías en comparación con adalimumab. Las mejorías con respecto al valor basal se mantuvieron hasta la Semana 56 en ambos estudios.

Espondiloartritis axial no radiográfica

La eficacia y seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes de 18 años o mayores con espondiloartritis axial no radiográfica activa, basado en el Índice de Actividad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 y en la puntuación de la Evaluación del Paciente sobre el Dolor de Espalda Total ≥ 4 y en los signos objetivos de inflamación (tabla 17). El estudio incluyó una extensión a largo plazo de hasta 2 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 17. Resumen de los Estudios Clínicos

Nombre del Estudio	Población (n) ^a	Brazos de tratamiento	Medidas de Resultados Clave
SELECT- AXIS 2	NSAID-IR ^{b,c} (314)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo 	<p><i>Endpoint</i> Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40 en la Semana 14 <p><i>Endpoints</i> Secundarios Clave en la Semana 14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS-CRP • Puntuación SPARCC MRI (articulaciones SI) • BASDAI 50 • Enfermedad Inactiva ASDAS • Dolor de Espalda Total • Dolor de Espalda Nocturno • Baja Actividad de la Enfermedad ASDAS • Remisión Parcial de ASAS • BASFI (función) • Calidad de Vida de AS • Índice de Salud de ASAS • ASAS20 • BASMI (movilidad de la columna vertebral) • MASES (entesitis)
<p>Abreviaturas: ASAS40 = Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis ≥ 40 % de mejoría; ASDAS-CRP = Puntuación de la Actividad de la Espondilitis Anquilosante, Proteína C-Reactiva; BASDAI = Índice de Actividad de Bath para la Espondilitis Anquilosante; BASFI = Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante; NSAID = Medicamento antiinflamatorio no esteroideo; SPARCC MRI = Consorcio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá Imagen por Resonancia Magnética</p> <p>^a Los pacientes deben haber tenido signos objetivos de inflamación indicados por una proteína C reactiva (CRP) elevada (definida como > límite superior normal), y/o sacroileitis en las imágenes por resonancia magnética (MRI), y sin evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacro-ilíacas.</p> <p>^b Pacientes con respuesta inadecuada a por lo menos dos NSAID o que tuvieron intolerancia o contraindicación para NSAID</p> <p>^c En la visita basal, el 29.1 % de los pacientes tomaba un csDMARD concomitante y el 32.9 % de los pacientes presentaba una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con bDMARD.</p>			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

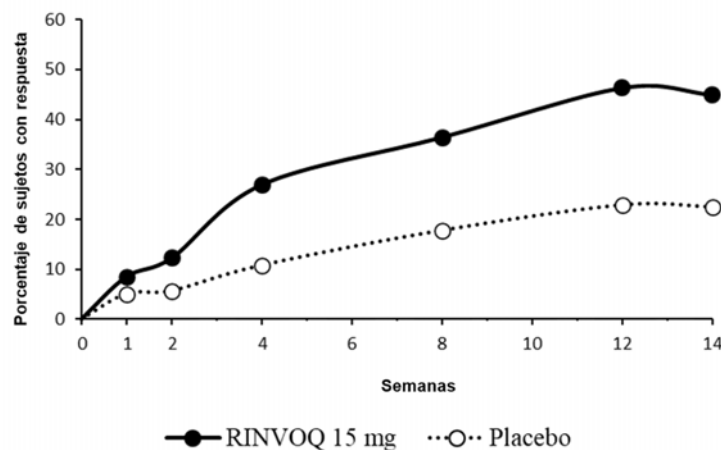
Respuesta Clínica

En SELECT-AXIS 2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40, en comparación con el placebo en la Semana 14 (tabla 18, figura 4). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las mediciones, y se observaron mayores respuestas desde la Semana 2 para ASAS40-

El tratamiento con RINVOQ 15 mg dio como resultado una mayor mejoría en los componentes de ASAS individuales (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación del dolor de espalda total, inflamación y función) y otras mediciones de la actividad de la enfermedad, incluido el BASDAI, en comparación con el placebo en la semana 14.

La eficacia de RINVOQ 15 mg se demostró entre los subgrupos incluidos el género, el IMC de referencia, la duración de los síntomas de espondiloartritis axial no radiográfica, la hsCRP basal, la sacroileitis en MRI y la administración previa de bDMARDs.

Figura 4. Porcentaje de Pacientes que Alcanzan una Respuesta ASAS40



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 18. Respuesta Clínica en la Semana 14

	PBO (N=157)	UPA 15 mg (N=156)
ASAS40 (%)	22.5	44.9 ^a
ASAS20 (%)	43.8	66.7 ^a
Remisión Parcial de ASAS (%)	7.6	18.6 ^b
BASDAI 50 (%)	22.1	42.3 ^a
ASDAS-CRP (Cambio con respecto al Valor Basal)	-0.71	-1.36 ^a
Enfermedad Inactiva ASDAS (%)	5.2	14.1 ^b
Baja Actividad de la Enfermedad ASDAS (%)	18.3	42.3 ^a
Mejoría Importante ASDAS (%)	8.5	23.7 ^c
hsCRP mg/L (Cambio con respecto al Valor Basal)	-1.45	-6.50 ^c

^a comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$
^b comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.01$
^c comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$
Para los *endpoints* binarios, los resultados se basan en la imputación de pacientes que no respondieron al tratamiento en conjunto con la imputación múltiple. Para los *endpoints* continuos, los resultados se basan en el cambio con respecto al valor basal en la media de los mínimos cuadrados mediante modelos mixtos para el análisis de mediciones repetidas.

Tabla 19. Componentes de la Respuesta ASAS en la Semana 14 (cambio medio con respecto al valor basal)

Grupo de Tratamiento	PBO (N=157)	UPA 15 mg (N=156)
Evaluación Global del Paciente de la Actividad de la Enfermedad ^a	-1.87	-2.89 ^d
Dolor de Espalda Total ^a	-2.00	-2.91 ^c
BASFI ^a	-1.47	-2.61 ^c
Inflamación ^b	-1.93	-3.05 ^d

Los resultados se basan en el cambio con respecto al valor basal en la media de los mínimos cuadrados mediante modelos mixtos para el análisis de mediciones repetidas
^a Escala de clasificación numérica (NRS): 0 = mejor, 10 = peor
^b media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI que evalúan la severidad y duración de la rigidez matutina: 0 = mejor, 10 = peor
^c comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$
^d comparación nominal de upadacitinib vs placebo $p \leq 0.001$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al valor basal, en comparación con el placebo según la evaluación del BASFI en la Semana 14 (tabla 19).

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías significativas en el dolor de espalda total y en el dolor de espalda nocturno, en comparación con el placebo en la Semana 14. Estas mejorías se observaron desde la Semana 2 para el dolor de espalda total y en la Semana 4 para el dolor de espalda nocturno.

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y en la salud general, según la medición de la Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante (ASQoL) y el Índice de Salud de ASAS, respectivamente, en comparación con el placebo en la semana 14.

Los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg presentaron una mayor mejoría con respecto al valor basal en la fatiga, según la medición de la puntuación FACIT-F, en comparación con el placebo en la Semana 14.

Entesitis

Los pacientes con entesitis preexistente tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mayor mejoría en la entesitis, en comparación con el placebo, según a medición del cambio con respecto al valor basal en el Puntaje de Maastricht para la Entesitis en la Espondilitis Anquilosante (MASES) en la Semana 14.

Mediciones Objetivas de Inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante MRI y se expresaron como el cambio con respecto al valor basal en la puntuación SPARCC. Se observó la mejoría de los signos inflamatorios tanto en las articulaciones sacro-iliacas como en la columna vertebral en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg. En la Semana 14, se observó una mejoría significativa de los signos inflamatorios en las articulaciones sacro-iliacas en los pacientes tratados upadacitinib 15 mg, en comparación con el placebo.

Espondilitis anquilosante

La eficacia y seguridad de RINVOQ 15 mg una vez al día se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años o mayores con espondilitis anquilosante activa con una respuesta inadecuada a al menos dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), intolerancia o contraindicación para AINEs y sin exposición previa a DMARDs biológicos, basado en el Índice de Actividad de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASDAI) ≥ 4 y en la puntuación de la Evaluación del Paciente sobre el Dolor de Espalda Total ≥ 4 (tabla 20). Ambos estudios incluyeron una extensión a largo plazo de hasta 2 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Tabla 20. Resumen de los Estudios Clínicos

Nombre del Estudio	Población (n)	Brazos de tratamiento	Medidas de Resultados Clave
SELECT- AXIS 1	NSAID-IR ^{a,b} Sin tratamiento previo con bDMARD (187)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo 	<p><i>Endpoint</i> Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40 en la Semana 14 <p><i>Endpoints</i> Secundarios Clave en la Semana 14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión parcial de ASAS • BASDAI 50 • ASDAS-CRP • BASFI • Puntuación SPARCC MRI (columna vertebral)
SELECT- AXIS 2	bDMARD-IR ^{a,c} (420)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo 	<p><i>Endpoint</i> Primario: ASAS40 en la Semana 14</p> <p><i>Endpoints</i> Secundarios Clave en la Semana 14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS-CRP • Puntuación SPARCC MRI (columna vertebral) • BASDAI 50 • ASAS20 • Enfermedad Inactiva ASDAS • Dolor de Espalda Total • Dolor de Espalda Nocturno • Baja Actividad de la Enfermedad ASDAS • BASFI (función) • Remisión Parcial de ASAS • Calidad de Vida de AS • Índice de Salud de ASAS • BASMI (movilidad de la columna vertebral) <p>MASES (entesisitis)</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

^a Pacientes con respuesta inadecuada a por lo menos dos NSAID o tuvieron intolerancia o contraindicación para NSAID

^b En la visita basal, aproximadamente el 16% de los pacientes estaban en un csDMARD concomitante.

^c Pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o dos bDMARD

Respuesta clínica

En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg alcanzó una respuesta ASAS40 en comparación con el placebo en la Semana 14 (tabla 21, figuras 5 y 6). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas y se observaron mayores respuestas desde la Semana 2 en SELECT-AXIS 1 y en la Semana 4 en SELECT-AXIS 2 para ASAS40.

El tratamiento con RINVOQ 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, la evaluación total del dolor de espalda, la inflamación y la función) y otras mediciones de la actividad de la enfermedad, en comparación con el placebo (tabla 22).

La eficacia de RINVOQ 15 mg se demostró independientemente de los subgrupos evaluados, incluidos el género, el IMC de referencia, la duración de los síntomas de espondilitis anquilosante, la hsCRP basal y la administración previa de bDMARD.

Figura 5. Porcentaje de Pacientes que logran la ASAS40 en SELECT-AXIS 1

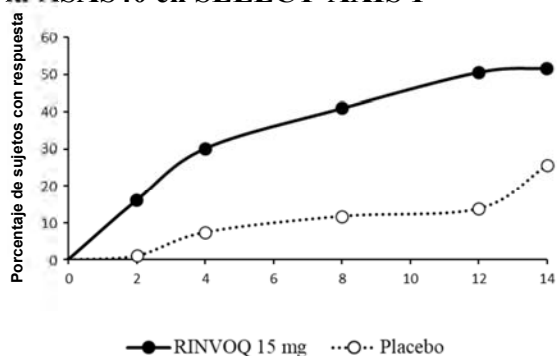
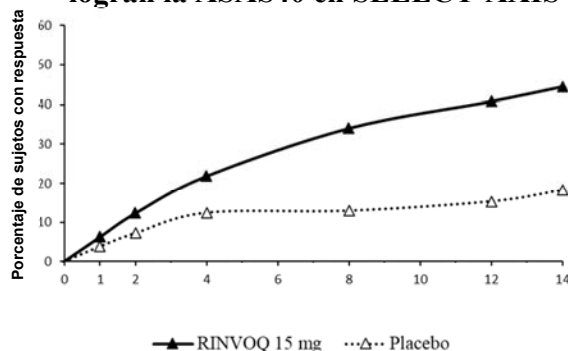


Figura 6. Porcentaje de Pacientes que logran la ASAS40 en SELECT-AXIS 2



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 21. Respuesta Clínica

Estudio	SELECT-AXIS 1 Sin tratamiento previo con bDMARD		SELECT-AXIS 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40 (% de pacientes)				
Semana 14	25.5	51.6 ^a	18.2	44.5 ^a
Semana 52		80.2		
ASAS20 (% de pacientes)				
Semana 14	40.4	64.5 ^c	38.3	65.4 ^a
Semana 52		87.7		
Remisión Parcial de ASAS (% de pacientes)				
Semana 14	1.1	19.4 ^a	4.3	17.5 ^a
Semana 52		50.0		
BASDAI 50 (% de pacientes)				
Semana 14	23.4	45.2 ^b	16.7	43.1 ^a
Semana 52		77.8		
ASDAS-CRP (cambio con respecto al valor basal)				
Semana 14	-0.54	-1.45 ^a	-0.49	-1.52 ^a
Semana 52		-2.05		
Enfermedad Inactiva ASDAS (% de pacientes)				
Semana 14	0	16.1 ^c	1.9	12.8 ^a
Semana 52		46.2		
Baja Actividad de la Enfermedad ASDAS (% de pacientes)^d				
Semana 14	10.6	49.5 ^c	10.1	44.1 ^a
Semana 52		85.9		
Mejoría Importante ASDAS (% de pacientes)				
Semana 14	5.3	32.3 ^c	4.8	30.3 ^c
Semana 52		55.8		
hsCRP mg/L (cambio con respecto al valor basal)				
Semana 14	0.18	-8.20 ^c	0.43	-10.90 ^c
Semana 52		-7.29		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

^a Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$

^b Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.01$

^c Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$

^d Análisis *post-hoc* para SELECT-AXIS 1, *endpoint* controlado por multiplicidad en SELECT-AXIS 2.

Para los *endpoints* binarios, los resultados de la Semana 14 se basan en la imputación de pacientes que no respondieron al tratamiento (SELECT-AXIS 1) y en la imputación de pacientes que no respondieron al tratamiento en conjunto con imputación múltiple (SELECT-AXIS 2). Para los *endpoints* continuos, los resultados de la Semana 14 se basan en el cambio medio de los mínimos cuadrados con respecto al valor basal, utilizando modelos mixtos para el análisis de medidas repetidas. Para los *endpoints* binarios y continuos, los resultados de la Semana 52 se basan en datos observados.

En SELECT-AXIS 1, la eficacia se mantuvo hasta los 2 años, según la evaluación de los *endpoints* presentados en la tabla 21.

Tabla 22. Componentes de la Respuesta de ASAS (cambio medio con respecto al valor basal)

Estudio	SELECT-AXIS 1 Sin tratamiento previo con bDMARD		SELECT-AXIS 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Grupo de tratamiento				
N	94	93	209	211
Evaluación Global de la Actividad de la Enfermedad por el Paciente^a				
Semana 14	-1.31	-2.96 ^d	-1.38	-2.97 ^d
Semana 52		-4.54		
Dolor de Espalda Total^a				
Semana 14	-1.68	-3.21 ^d	-1.47	-3.00 ^c
Semana 52		-4.75		
BASFI^a				
Semana 14	-1.30	-2.29 ^c	-1.09	-2.26 ^c
Semana 52		-3.71		
Inflamación^b				
Semana 14	-1.90	-3.15 ^d	-1.59	-2.94 ^d
Semana 52		-4.80		
Los resultados de la Semana 14 se basan en el cambio medio de los mínimos cuadrados con respecto al valor basal utilizando modelos mixtos para el análisis de medidas repetidas; los resultados de la Semana 52 se basan en datos observados.				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

^a Escala de valoración numérica (NRS): 0 = mejor, 10 = peor

^b Media de las preguntas 5 y 6 de BASDAI que evalúan la severidad y duración de la rigidez matutina: 0 = mejor, 10 = peor

^c Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p \leq 0.001$

^d Comparación nominal de upadacitinib versus placebo $p \leq 0.001$

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

En ambos estudios, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al valor basal en comparación con el placebo, según la evaluación de BASFI en la Semana 14 (tabla 22).

En SELECT-AXIS 1, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mayor mejoría en el dolor de espalda según la evaluación del componente de Dolor Total de Espalda de la respuesta ASAS y el dolor de espalda nocturno, en comparación con el placebo en la Semana 14. Se observaron mejorías en el dolor de espalda total y nocturno desde la Semana 2.

En SELECT-AXIS 2, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías importantes en el dolor de espalda total y en el dolor de espalda nocturno, en comparación con el placebo en la Semana 14. Estas mejorías se observaron desde la Semana 1 para el dolor de espalda total y desde la Semana 2 para el dolor de espalda nocturno.

En ambos estudios, la mejoría en el nivel general de dolor de cuello, espalda o cadera se demostró mediante la Pregunta 2 de BASDAI. También se demostraron mejorías para el dolor e inflamación periféricos (evaluados mediante la pregunta 3 de BASDAI sobre el dolor general en las articulaciones que no sean el cuello, la espalda o la cadera).

En SELECT-AXIS 1, las mejorías en el BASFI y el dolor se mantuvieron hasta los 2 años para los pacientes que recibían RINVOQ 15 mg.

En SELECT-AXIS 2, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron mejorías importantes en la calidad de vida relacionada con la salud y en la salud general, según la medición del ASQoL y del Índice de Salud de ASAS, respectivamente, en comparación con el placebo en la Semana 14. También se observaron mejorías en el ASQoL y en el Índice de Salud de ASAS en SELECT-AXIS 1, en comparación con el placebo en la Semana 14.

En SELECT-AXIS 2, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg presentaron una mayor mejoría con respecto al valor basal en la fatiga, según la medición de la puntuación FACIT-F, en comparación con el placebo en la Semana 14.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Entesitis

En SELECT-AXIS 2, los pacientes con entesitis preexistente tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la entesitis en comparación con el placebo, según la medición del cambio con respecto al valor basal en MASES en la Semana 14. También se observaron mejorías en MASES en SELECT-AXIS 1 en comparación con el placebo en la Semana 14.

Movilidad de la columna vertebral

En SELECT-AXIS 2, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg mostraron una mejoría significativa en la movilidad de la columna vertebral en comparación con el placebo, según la medición del cambio con respecto al valor basal en el Índice de Metrología de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASMI) en la Semana 14. También se observaron mejorías en el BASMI en SELECT-AXIS 1 en comparación con el placebo en la Semana 14.

Medidas Objetivas de la Inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante MRI y se expresaron como un cambio con respecto al valor basal en la puntuación SPARCC para la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. En ambos estudios, en la Semana 14, se observó una mejoría significativa de los signos inflamatorios en la columna vertebral en los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg en comparación con el placebo. Además, los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg demostraron una mayor mejoría de los signos inflamatorios en las articulaciones sacroilíacas en comparación con el placebo. En SELECT-AXIS 1, la mejoría en la inflamación, según la evaluación de MRI, se mantuvo hasta los 2 años.

Dermatitis atópica

La eficacia y seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día se evaluó en tres estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y multicéntricos (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 y AD UP) en un total de 2584 pacientes (12 años de edad y mayores) (tabla 23). RINVOQ se evaluó en 344 pacientes adolescentes y 2240 adultos con dermatitis atópica (AD) moderada a severa controlada de manera inadecuada con medicamentos tópicos. En la visita basal los pacientes debían tener lo siguiente: una puntuación en la Evaluación Global del Investigador (vIGA-AD) ≥ 3 en la evaluación global de AD (eritema, induración/aparición de pápulas y exudación/formación de costras) en una escala de aumento de la severidad de 0 a 4, una puntuación del Índice de Área y Severidad de Eczema (EASI) ≥ 16 (puntuación compuesta que evalúa la extensión y la severidad del eritema, edema/formación de pápulas, raspaduras y liquenificación en cuatro partes diferentes del cuerpo), compromiso de un área de superficie corporal mínima (BSA) ≥ 10 % y un promedio semanal en la Escala de Clasificación Numérica del Peor Prurito (NRS) ≥ 4 .

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

En los tres estudios, los pacientes recibieron dosis diarias de RINVOQ de 15 mg, 30 mg o placebo equivalente durante 16 semanas. En el estudio AD UP, los pacientes también recibieron corticosteroides tópicos concomitantes (TCS). Luego de finalizar el período doble ciego, los pacientes aleatorizados originalmente a RINVOQ continuaron recibiendo la misma dosis hasta la semana 136. Los pacientes en el grupo de placebo fueron aleatorizados nuevamente en una relación 1:1 para recibir RINVOQ 15 mg o 30 mg hasta la semana 136.

Tabla 23. Resumen de Ensayos Clínicos

Nombre del estudio	Brazos de tratamiento	Medidas de resultados clave
MEASURE UP 1 y MEASURE UP 2	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo 	<p><i>Endpoints</i> coprimarios en la Semana 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 75 • vIGA-AD 0/1 <p><i>Endpoints</i> secundarios clave (en la Semana 16 excepto cuando se indique lo contrario)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 90/100 • EASI 75 en la Semana 2 • Cambio % en EASI • Cambio % en SCORAD • Mejoría de NRS de Peor Prurito ≥ 4 en la Semana 1 y 16 • Mejoría de NRS de Peor Prurito ≥ 4 en el Día 2 (30 mg), Día 3 (15 mg) • Cambio % en NRS de Peor Prurito • Aumento en EASI ≥ 6.6 puntos (empeoramiento) durante el periodo doble ciego • Mejoría en ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 • Mejoría en ADerm-SS Dolor de Piel ≥ 4 • Mejoría en ADerm-IS Sueño ≥ 12 • Mejoría en ADerm-IS Estado Emocional ≥ 11 • Mejoría en ADerm-IS Actividades Diarias ≥ 14 • Mejoría en POEM ≥ 4 • HADS-A < 8 y HADS-D < 8 • DLQI 0/1 • Mejoría en DLQI ≥ 4
AD UP	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo 	<p><i>Endpoints</i> coprimarios en la Semana 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 75 • vIGA-AD 0/1 <p><i>Endpoints</i> secundarios clave (en la Semana 16 excepto cuando se indique lo contrario)</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

	<ul style="list-style-type: none"> • EASI 75 en la Semana 2 y 4 • EASI 90 en la Semana 4 y 16 • EASI 100 (30 mg) • Cambio % en EASI • Mejoría NRS del Peor Prurito ≥ 4 en la Semana 1, 4 y 16 • Cambio % en NRS del Peor Prurito
<p>Abreviaturas: SCORAD = Puntuación de Dermatitis Atópica, POEM: Medición de Eczema Orientada al Paciente, DLQI: Índice de Calidad de Vida de Dermatología, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, ADerm-SS = Escala de Síntomas de la Dermatitis Atópica, ADerm-IS: Escala de Impacto de la Dermatitis Atópica</p>	

Respuesta clínica

Estudios de monoterapia (MEASURE UP 1 Y MEASURE UP 2)

En los estudios MEASURE UP, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg lograron una respuesta vIGA-AD 0 ó 1 y alcanzaron EASI 75 en comparación con placebo en la semana 16 (tabla 24). Se logró una rápida mejoría en el aclaramiento de la piel (definido como EASI 75 en la semana 2) para ambas dosis en comparación con placebo ($p < 0.001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg lograron una mejoría clínicamente significativa en la picazón (definido como una reducción de ≥ 4 puntos en la NRS del Peor Prurito) en comparación con placebo en la semana 16. La rápida mejoría en la picazón (definida como una reducción de ≥ 4 puntos en la NRS del Peor Prurito en la semana 1) se logró para ambas dosis en comparación con el placebo ($p < 0.001$), con diferencias observadas tan temprano como el día 1 después de iniciar RINVOQ 30 mg (Día 2, $p < 0.001$) y 2 días después de iniciar RINVOQ 15 mg (Día 3, $p < 0.001$).

Una proporción significativamente menor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg presentaron empeoramiento de la enfermedad, definido como un empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad (aumento en EASI de ≥ 6.6), durante las 16 semanas iniciales de tratamiento en comparación con el placebo ($p < 0.001$).

La figura 7 y la figura 8 muestran la proporción de pacientes que lograron una respuesta EASI 75 y la proporción de pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS del Peor Prurito, respectivamente, hasta la semana 16.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Tabla 24. Resultados de eficacia de los estudios de monoterapia con RINVOQ en la Semana 16

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamiento						
Número de sujetos aleatorizados	281	281	285	278	276	282
% de pacientes que presentan respuesta						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8.4	48.1 ^f	62.0 ^f	4.7	38.8 ^f	52.0 ^f
EASI 75 ^a	16.3	69.6 ^f	79.7 ^f	13.3	60.1 ^f	72.9 ^f
EASI 90 ^a	8.1	53.1 ^f	65.8 ^f	5.4	42.4 ^f	58.5 ^f
EASI 100 ^a	1.8	16.7 ^f	27.0 ^f	0.7	14.1 ^f	18.8 ^f
NRS del Peor Prurito ^c (mejoría de ≥ 4 puntos)	11.8 N = 272	52.2 ^f N = 274	60.0 ^f N = 280	9.1 N = 274	41.9 ^f N = 270	59.6 ^f N = 280
NRS del Peor Prurito 0 ó 1 ^d	5.5 N = 275	36.6 ^g N = 279	47.5 ^g N = 282	4.3 N = 277	26.9 ^g N = 275	44.1 ^g N = 281
Media del cambio porcentual (SE) ^e						
EASI	-40.7 (2.28)	-80.2 ^f (1.91)	-87.7 ^f (1.87)	-34.5 (2.59)	-74.1 ^f (2.20)	-84.7 ^f (2.18)
SCORAD	-32.7 (2.33)	-65.7 ^f (1.78)	-73.1 ^f (1.73)	-28.4 (2.50)	-57.9 ^f (2.01)	-68.4 ^f (2.04)
NRS del Peor Prurito	-26.1 (5.41)	-62.8 ^f (4.49)	-72.0 ^f (4.41)	-17.0 (2.73)	-51.2 ^f (2.34)	-66.5 ^f (2.31)
^a Con base en el número de sujetos aleatorizados ^b El paciente con respuesta al tratamiento se definió como el paciente con vIGA-AD 0 ó 1 (“normal” o “casi normal”) con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0-4 ^c N = número de pacientes cuyo valor basal de la NRS de Peor Prurito es ≥ 4 ^d N = número de pacientes cuyo valor basal de la NRS de Peor Prurito es > 1 ^e Cambio % = Media del cambio porcentual de mínimos cuadrados con respecto al valor basal ^f Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad p <0.001 ^g Comparación de upadacitinib versus placebo nominal p <0.001						

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
**RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
 DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Figura 7: Proporción de Pacientes que Logran una Respuesta EASI 75 en los Estudios de Monoterapia

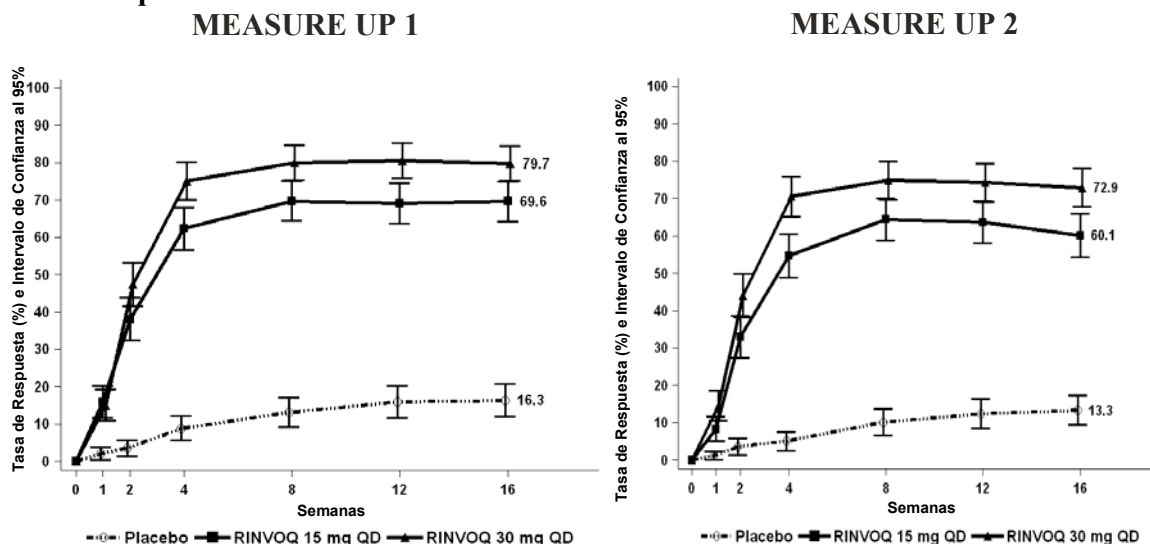
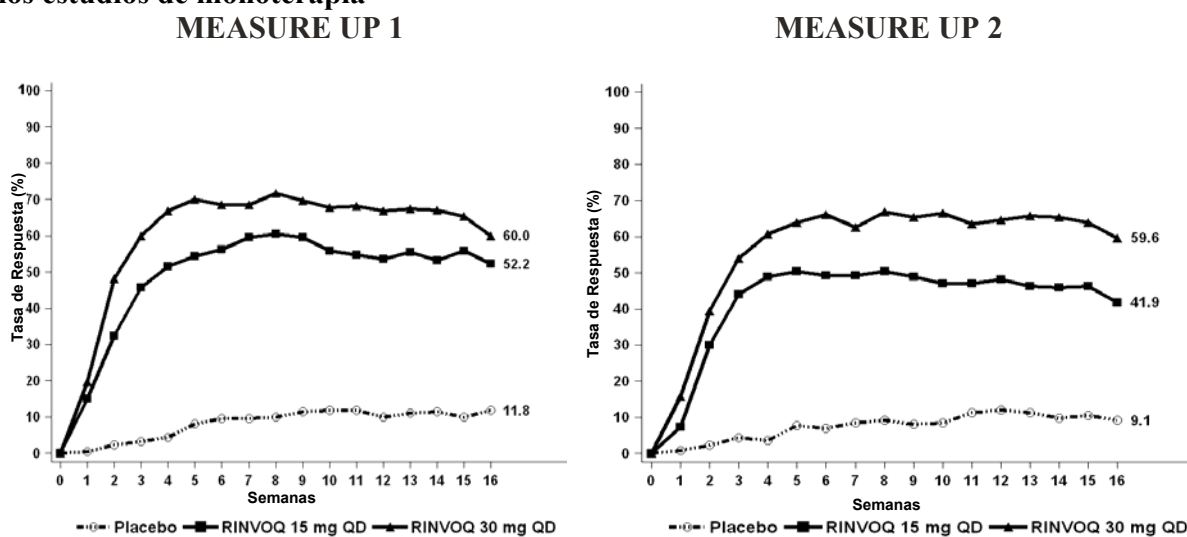


Figura 8: Proporción de pacientes con mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS de Peor Prurito en los estudios de monoterapia



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

En ambos estudios, los resultados en la semana 16 se continuaron observando hasta la semana 52 en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento sistémico previo con inmunosupresores) en ambos estudios fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio.

Estudio con TCS Concomitantes (AD UP)

En AD UP, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg + TCS o 30 mg + TCS logró una respuesta vIGA-AD 0 ó 1 y alcanzó EASI 75 en comparación con placebo + TCS en la semana 16 (tabla 25). Una rápida mejoría en el aclaramiento de la piel (definida como EASI 75 en la semana 2) se logró para ambas dosis en comparación con placebo + TCS ($p < 0.001$). Además, en la semana 4 se logró una tasa de respuesta EASI 90 mayor para ambas dosis en comparación con placebo + TCS ($p < 0.001$).

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg + TCS o 30 mg + TCS logró una mejoría clínicamente significativa en la picazón (definida como una reducción de ≥ 4 puntos en la NRS de Peor Prurito) en comparación con placebo + TCS en la semana 16. Se logró una rápida mejoría en la picazón (definida como una reducción de ≥ 4 puntos en la NRS del Peor Prurito desde la semana 1) para ambas dosis en comparación con el placebo + TCS ($p < 0.001$).

La Figura 9 y la Figura 10 muestran la proporción de pacientes que logran una respuesta EASI 75 y la proporción de pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS de Peor Prurito, respectivamente, hasta la semana 16.

Tabla 25: Resultados de eficacia de RINVOQ + TCS concomitantes en la semana 16

Grupo de tratamiento	Placebo + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Número de Sujetos Aleatorizados	304	300	297
% pacientes que responden al tratamiento			
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	10.9	39.6 ^f	58.6 ^f
EASI 75 ^a	26.4	64.6 ^f	77.1 ^f
EASI 90 ^a	13.2	42.8 ^f	63.1 ^f
EASI 100 ^a	1.3	12.0 ^g	22.6 ^f
NRS del Peor Prurito ^c (Mejoría de ≥ 4 puntos)	15.0 N = 294	51.7 ^f N = 288	63.9 ^f N = 291

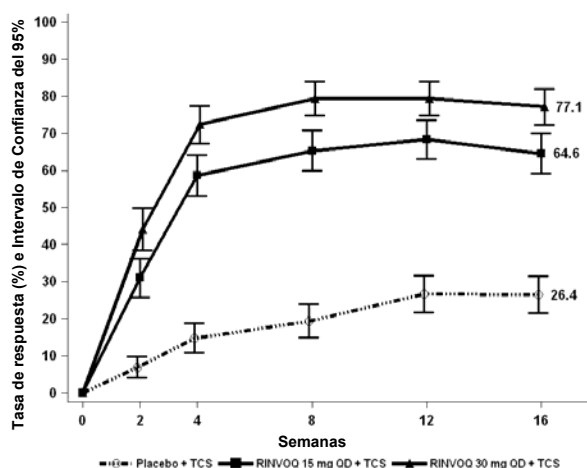
REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

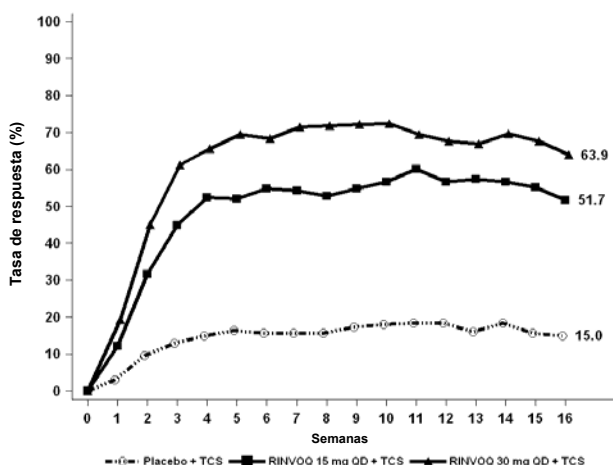
NRS del Peor Prurito 0 ó 1 ^d	7.3 N = 300	33.1 ^g N = 296	43.0 ^g N = 293
Media del cambio porcentual (SE)^e			
EASI	-45.9 (2.16)	-78.0 ^f (1.98)	-87.3 ^f (1.98)
SCORAD	-33.6 (1.90)	-61.2 ^g (1.70)	-71.0 ^g (1.71)
NRS del Peor Prurito	-25.1 (3.35)	-58.1 ^f (3.11)	-66.9 ^f (3.12)
<p>^a Con base en el número de sujetos aleatorizados</p> <p>^b El paciente con respuesta al tratamiento se definió como un paciente con vIGA-AD 0 ó 1 (“normal” o “casi normal”) con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0-4</p> <p>^c N = número de pacientes cuyo valor basal de la NRS de Peor Prurito es ≥ 4</p> <p>^d N = número de pacientes cuyo valor basal de la NRS de Peor Prurito es > 1</p> <p>^e Cambio % = Media del cambio porcentual de mínimos cuadrados con respecto al valor basal</p> <p>^f Comparación de upadacitinib + TCS versus placebo + TCS controlada por multiplicidad p < 0.001</p> <p>^g Comparación de upadacitinib + TCS versus placebo + TCS nominal p < 0.001</p>			

Figura 9: Proporción de pacientes que logran una respuesta EASI75 en el estudio AD UP



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Figura 10: Proporción de pacientes con una mejoría de ≥ 4 puntos en la NRS de Peor Prurito en el estudio AD UP



Los efectos del tratamiento en los subgrupos (peso, edad, sexo, raza y tratamiento sistémico previo con inmunosupresores) en AD UP fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio.

Los sujetos tratados con RINVOQ 15 mg o con RINVOQ 30 mg estuvieron significativamente más días sin usar TCS con una respuesta EASI 75 concurrente (media: 33.5 y 47.5 días, respectivamente) durante el período de 16 semanas, en comparación con el grupo de placebo (media: 7.9 días).

Los resultados en la semana 16 se continuaron observando hasta la semana 52 en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg.

Resultados de calidad de vida/desenlaces reportados por el paciente

En los estudios MEASURE UP, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg o 30 mg informaron reducciones clínicamente significativas de los síntomas de la AD y el impacto de la AD en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el placebo en la semana 16 (tabla 26). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ lograron reducciones clínicamente significativas en la severidad de los síntomas de la AD según las mediciones ADerm-SS TSS-7 y ADerm-SS Dolor de Piel en comparación con el placebo en la semana 16. Una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ lograron reducciones clínicamente significativas en los efectos informados por el paciente de la AD en el sueño, las actividades diarias y el estado emocional según las mediciones de las puntuaciones del dominio de ADerm-IS en comparación con placebo en la semana 16. Similarmente, en comparación con placebo en la semana 16, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ logró mejorías clínicamente significativas en la frecuencia de síntomas de AD y en la calidad de vida relacionada según las mediciones POEM y DLQI.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Los síntomas de ansiedad y depresión medidos por la puntuación de HADS se redujeron significativamente; en pacientes con puntuaciones basales de las subescalas HADS-ansiedad o HADS-depresión ≥ 8 (el valor umbral para ansiedad y depresión), una mayor proporción de pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg o 30 mg lograron puntuaciones en las subescalas HADS-ansiedad o HADS-depresión < 8 en la semana 16 en comparación con el placebo (tabla 26).

Tabla 26: Resultados de los desenlaces reportados por el paciente de los estudios de monoterapia con RINVOQ en la semana 16

Estudio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamiento						
Número de sujetos aleatorizados	281	281	285	278	276	282
% Pacientes con respuesta al tratamiento						
ADerm-SS TSS-7 (mejoría de ≥ 28 puntos) ^{a,b}	15.0 N = 226	53.6 ^h N = 233	67.9 ^h N = 246	12.7 N = 244	53.0 ^h N = 230	66.2 ^h N = 234
ADerm-SS Dolor de Piel (mejoría de ≥ 4 puntos) ^a	15.0 N = 233	53.6 ^h N = 237	63.5 ^h N = 249	13.4 N = 247	49.4 ^h N = 237	65.1 ^h N = 238
ADerm-IS Sueño (mejoría ≥ 12 puntos) ^{a,c}	13.2 N = 220	55.0 ^h N = 218	66.1 ^h N = 218	12.4 N = 233	50.2 ^h N = 219	62.3 ^h N = 228
ADerm-IS Actividades Diarias (mejoría ≥ 14) ^{a,d}	20.3 N = 197	65.0 ^h N = 203	73.2 ^h N = 205	18.9 N = 227	57.0 ^h N = 207	69.5 ^h N = 223
ADerm-IS Estado Emocional (mejoría ≥ 11 puntos) ^{a,c}	19.8 N = 212	62.6 ^h N = 227	72.6 ^h N = 226	16.7 N = 234	57.0 ^h N = 228	71.5 ^h N = 228
DLQI (DLQI 0/1) ^f	4.4 N = 252	30.3 ^h N = 258	41.5 ^h N = 261	4.7 N = 257	23.8 ^h N = 252	37.9 ^h N = 256
DLQI	29.0 N = 250	75.4 ^h N = 254	82.0 ^h N = 256	28.4 N = 250	71.7 ^h N = 251	77.6 ^h N = 251

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

(mejoría ≥ 4 puntos) ^a						
POEM (mejoría ≥ 4 puntos) ^a	22.8 N = 276	75.0 ^h N = 278	81.4 ^h N = 280	28.7 N = 268	70.9 ^h N = 268	83.5 ^h N = 269
HADS (HADS-A < 8 y HADS-D < 8) ^g	14.3 N = 126	45.5 ^h N = 145	49.2 ^h N = 144	11.4 N = 140	46.0 ^h N = 137	56.1 ^h N = 146
<p>Los valores umbral específicos corresponden a la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) y se utilizó para determinar la respuesta.</p> <p>^a N = número de pacientes cuya puntuación basal es mayor que o igual a la MCID.</p> <p>^b ADerm-SS TSS-7 evalúa la picazón mientras se duerme, al estar despierto, el dolor en la piel, el agrietamiento de la piel, el dolor causado por el agrietamiento de la piel, la piel seca y la descamación debido a la AD.</p> <p>^c ADerm-IS Sueño evalúa la dificultad para quedarse dormido, el impacto en el sueño, y el despertarse en la noche debido a la AD.</p> <p>^d ADerm-IS Actividades diarias evalúa el efecto de la AD en las actividades familiares, las actividades físicas, las actividades sociales y la concentración.</p> <p>^e ADerm-IS Estado emocional evalúa la autoconsciencia, la vergüenza y la tristeza debidas a la AD.</p> <p>^f N = número de pacientes cuyo valor basal de la puntuación DLQI es > 1.</p> <p>^g N = número de pacientes cuyo valor basal de HADS-A o HADS-D es ≥ 8.</p> <p>^h Comparación de upadacitinib versus placebo controlada por multiplicidad $p < 0.001$.</p>						

Población adolescente

Un total de 344 adolescentes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a severa fueron aleatorizados en los tres estudios de fase 3 para recibir 15 mg (N = 114) o 30 mg (N = 114) de RINVOQ o placebo equivalente (N = 116), en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos. La eficacia fue consistente entre los adolescentes y los adultos (tabla 27). El perfil de eventos adversos en los adolescentes, generalmente, fue similar al de los adultos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan menos de 40 kg y en pacientes menores de 12 años con dermatitis atópica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 27: Resultados de Eficacia de RINVOQ para Adolescentes en la Semana 16

Estudio	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Número de sujetos adolescentes aleatorizados	40	42	36	33	40	39
% Pacientes que responden al tratamiento						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	7.5	38.1	2.8	42.4	7.5	30.8
EASI 75 ^a	8.3	71.4	13.9	66.7	30.0	56.4
NRS del Peor Prurito ^c (mejoría ≥ 4 puntos)	15.4 N = 39	45.0 N = 40	2.8 N = 36	33.3 N = 30	13.2 N = 38	41.7 N = 36
^a Con base en el número de sujetos aleatorizados ^b Paciente con respuesta al tratamiento se definió como un paciente con vIGA-AD 0 ó 1 (“normal” o “casi normal”) con una reducción de ≥ 2 puntos en una escala ordinal de 0-4 ^c N = número de pacientes cuyo valor basal de la NRS de Peor Prurito es ≥ 4						

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de RINVOQ se evaluó en tres estudios clínicos de fase 3 multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo: dos estudios de inducción iguales, UC-1 y UC-2, y un estudio de mantenimiento UC-3.

La gravedad de la enfermedad se basó en la puntuación Mayo modificada (adapted Mayo score, aMS que no incluye la evaluación médica global), que osciló entre 0 y 9, y tiene tres subpuntuaciones que se calificaron entre 0 (normal) y 3 (más grave): subpuntuación de la frecuencia de deposiciones (stool frequency subscore, SFS), subpuntuación de sangrado rectal (rectal bleeding subscore, RBS) y subpuntuación de endoscopia revisado centralmente (endoscopy subscore, ES).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Tabla 28. Resumen del ensayo clínico

Nombre del estudio	Población (n)	Brazos de tratamiento	Medidas de resultados clave
Inducción			
U-ACHIEVE (UC-1)	Falla biológica* (246/473) Sin falla biológica+ (227/473)	<ul style="list-style-type: none"> • 45 mg de upadacitinib • Placebo 	Endpoint primario: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica según la puntuación Mayo modificada en la semana 8
U-ACCOMPLISH (UC-2)	Falla biológica (262/515) Sin falla biológica (253/515)		Endpoints secundarios en la semana 8 o especificados: <ul style="list-style-type: none"> • Mejora endoscópica • Remisión endoscópica • Respuesta clínica • Respuesta clínica en la semana 2 • Mejora histológica y endoscópica de la mucosa • Sin urgencia intestinal • Sin dolor abdominal • Mejora histológica • Cambio con respecto a los valores basales en la puntuación total del IBDQ • Cicatrización de la mucosa • Cambio con respecto a los valores basales en la puntuación FACIT-F
Mantenimiento			
U-ACHIEVE (UC-3)	Falla biológica (225/451)	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg de upadacitinib • 30 mg de upadacitinib 	Endpoint primario: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión clínica según la puntuación Mayo modificada en la semana 52

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

	Sin falla biológica (226/451)	• Placebo	Endpoints secundarios en la semana 52: <ul style="list-style-type: none">• Mejora endoscópica• Mantenimiento de la remisión clínica• Remisión clínica sin corticosteroides• Mantenimiento de la mejora endoscópica• Remisión endoscópica• Mantenimiento de la respuesta clínica• Mejora histológica y endoscópica de la mucosa• Cambio con respecto a los valores basales en el total del IBDQ• Cicatrización de la mucosa• Sin urgencia intestinal• Sin dolor abdominal• Cambio con respecto a los valores basales en la FACIT-F
<p>*Falla biológica: respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia biológica previa</p> <p>+Sin falla biológica: respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional, pero sin falla en la terapia biológica</p> <p>Abreviaturas: IBDQ: Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (inflammatory bowel disease questionnaire), FACIT-F: puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)</p>			

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Estudios de inducción (UC-1 y UC-2)

En los estudios UC-1 y UC-2, 988 pacientes (473 y 515 pacientes, respectivamente) fueron aleatorizados a RINVOQ 45 mg una vez al día o a placebo durante 8 semanas con una proporción de asignación al tratamiento de 2:1 y fueron incluidos en el análisis de eficacia. Todos los pacientes enrolados tenían colitis ulcerosa activa de moderada a grave definida según la aMS de 5 a 9 con una ES de 2 o 3 y demostraron una falla previa al tratamiento, que incluye una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un tratamiento convencional y/ o biológico anterior. Se observó una falla previa en el tratamiento en, al menos, 1 terapia biológica (falla biológica previa) en el 52 % (246/473) y el 51 % (262/515) de los pacientes, respectivamente. Se observó una falla previa en el tratamiento con terapia convencional, pero sin productos biológicos (sin falla biológica previa) en el 48 % (227/473) y el 49 % (253/515) de los pacientes, respectivamente.

En el inicio del UC-1 y el UC-2, el 39 % y el 37 % de los pacientes recibieron corticoesteroides, el 1.1 % y el 0.8 % de los pacientes recibieron inmunomoduladores y el 68 % y el 69 % de los pacientes recibieron aminosalicilatos. La gravedad de la enfermedad del paciente fue moderada (aMS \leq 7) en el 61 % y el 60 % de los pacientes, y fue grave (aMS $>$ 7) en el 39 % y el 40 % de los pacientes.

Los resultados del endpoint primario de remisión clínica en la semana 8 y los endpoints secundarios se enumeran en la Tabla 29.

Tabla 29. Proporción de pacientes que cumplen con los endpoints de eficacia primarios y secundarios en la semana 8 de los estudios de inducción UC-1 y UC-2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Endpoint	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO (placebo) N = 154	UPA 45 mg N = 319	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	PBO (placebo) N = 174	UPA 45 mg N = 341	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Actividad de la enfermedad y síntomas de la CU						
Remisión clínica^a	4.8 %	26.1 %	21.6 %* (15.8, 27.4)	4.1 %	33.5 %	29.0 %* (23.2, 34.7)
Falla biológica previa ⁺	0.4 %	17.9 %	17.5 %	2.4 %	29.6 %	27.1 %
Sin falla biológica previa ⁺	9,2 %	35.2 %	26.0 %	5.9 %	37.5 %	31.6 %
Respuesta clínica^b	27.3 %	72.6 %	46.3 %* (38.4, 54.2)	25.4 %	74.5 %	49.4 %* (41.7, 57.1)
Falla biológica previa ⁺	12.8 %	64.4 %	51.6 %	19.3 %	69.4 %	50.1 %
Sin falla biológica previa ⁺	42.1 %	81.8 %	39.7 %	31.8 %	79.8 %	48.0 %
Sin urgencia intestinal	21.4 %	48.4 %	27.4 %* (19.2, 35.6)	25.9 %	53.7 %	27.1 %* (19.0, 35.3)
Sin dolor abdominal	23.4 %	46.6 %	23.6 %* (15.1, 32.1)	24.1 %	53.7 %	29.1 %* (20.9, 37.4)
Evaluación endoscópica e histológica						
Remisión endoscópica^c	1.3 %	13.7 %	12.7 %* (8.4, 17,0)	1.7 %	18.2 %	15.9 %* (11.4, 20.3)
Falla biológica previa ⁺	0	8.9 %	8.9 %	1.2 %	12.7 %	11.6 %
Sin falla biológica previa ⁺	2.6 %	19.1 %	16.4 %	2.4 %	23.8 %	21.5 %
Mejora endoscópica^d	7.4 %	36.3 %	29.3 %* (22.6, 35.9)	8.3 %	44.0 %	35.1 %* (28.6, 41.6)
Falla biológica previa ⁺	1.7 %	27.0 %	25.3 %	4.8 %	37.1 %	32.3 %
Sin falla biológica previa ⁺	13.2 %	46.8 %	33.6 %	12.0 %	51.2 %	39.2 %
Mejora histológica^e	22.5 %	55.0 %	32.2 %* (23.8, 40.7)	24.5 %	62.2 %	37.9 %* (29.8, 46.1)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Falla biológica previa ⁺	17.5 %	51.0 %	33.5 %	20.3 %	58.3 %	38.0 %
Sin falla biológica previa ⁺	27.6 %	59.4 %	31.8 %	28.8 %	66.1 %	37.2 %
Mejora histológica y endoscópica de la mucosa^f	6.6 %	30.1 %	23.7 %* (17.5, 30.0)	5.9 %	36.7 %	30.1 %* (24.1, 36.2)
Falla biológica previa ⁺	1.4 %	22.7 %	21.3 %	4.6 %	30.7 %	26.1 %
Sin falla biológica previa ⁺	11.8 %	38.2 %	26.4 %	7.2 %	42.9 %	35.7 %
Cicatrización de la mucosa^g	1.3 %	10.7 %	9.7 %* (5.7, 13.7)	1.7 %	13.5 %	11.3 %* (7.2, 15.3)
Falla biológica previa ⁺	0	6.5 %	6.5 %	1.1 %	9.2 %	8.1 %
Sin falla biológica previa ⁺	2.6 %	15.4 %	12.8 %	2.4 %	17.9 %	15.5 %
Calidad de vida						
Cambio con respecto a los valores basales en la puntuación FACIT-F	N = 125 2.8	N = 291 9.5	6.7* (4.79, 8.59)	N = 155 3.5	N = 312 9.4	6.0* (4.19, 7.73)
Cambio con respecto a los valores basales en la puntuación total del IBDQ	N = 125 21.7	N = 292 55.3	33.7* (27.02, 40.36)	N = 156 21.1	N = 315 52.2	31.2* (24.98, 37.36)

Abreviaturas: PBO = placebo

⁺La cantidad de pacientes con “falla biológica previa” en el grupo de UC-1 y UC-2 es de 78 y 89 en el grupo de placebo, y de 168 y 173 en el grupo de RINVOQ 45 mg, respectivamente; la cantidad de pacientes “sin falla biológica previa” en el grupo de UC-1 y UC-2 es de 76 y 85 en el grupo de placebo y de 151 y 168 en el grupo de RINVOQ 45 mg de, respectivamente.

* p <0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95 %)

^a Según la aMS: SFS ≤ 1 y no mayor que el valor basal, RBS = 0, ES ≤ 1 sin friabilidad.

^b Según la aMS: disminución de ≥ 2 puntos y ≥ 30 % del valor basal y disminución de RBS ≥ 1 con respecto al valor basal o una RBS absoluta ≤ 1 .

^c ES de 0.

^d ES ≤ 1 sin friabilidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

^e Disminución con respecto a los valores basales en la puntuación de Geboes. La histología se evaluó utilizando la puntuación de Geboes que oscila entre 0 y 5,4.

^f ES ≤ 1 sin friabilidad y puntuación de Geboes ≤ 3.1 (lo que indica la infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras ni tejido de granulación).

^g ES = 0, puntuación de Geboes < 2 (lo que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o lámina propia y ausencia de un aumento de eosinófilos, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras ni tejido de granulación).

Actividad y síntomas de la enfermedad

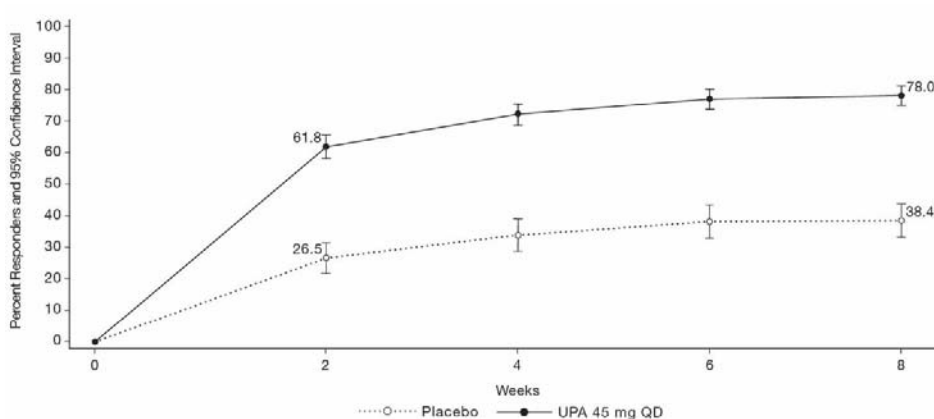
Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con el placebo no tuvo dolor abdominal ni urgencia intestinal en la semana 8 (véase la Tabla 29).

En el caso de los pacientes con tratamiento basal con corticoesteroides, se logró la remisión clínica en la semana 8 en el 26.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día y en el 4.0 % de los pacientes tratados con placebo y, en el caso de los pacientes sin tratamiento basal con corticoesteroides, las tasas fueron del 31.9 % para los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día y del 4.7 % para los pacientes que recibieron placebo.

La puntuación Mayo adaptada parcial (partial adapted Mayo score, paMS) se compone de SFS y RBS. La respuesta clínica según la paMS se define como una disminución de ≥ 1 punto y ≥ 30 % con respecto al valor basal y una disminución de la RBS ≥ 1 o una RBS absoluta ≤ 1 . Los resultados agrupados de la respuesta clínica con el tiempo según la paMS en los estudios UC-1 y UC-2 se muestran en la Figura 11. El inicio de la eficacia fue rápido, con una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día, logrando una respuesta clínica tan pronto como en la semana 2 en comparación con el placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

Figura 11. Proporción de pacientes con respuesta clínica según la paMS en el tiempo en los estudios de inducción UC-1 y UC-2



Evaluación endoscópica e histológica

La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa (remisión endoscópica) se definió como una ES de 0. En la semana 8, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con el placebo logró la remisión endoscópica. La mejora histológica se definió como una disminución con respecto al valor basal en la puntuación de Geboes. En la semana 8, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con el placebo logró una mejora histológica (véase la Tabla 29).

Biomarcadores de inflamación

En un análisis agrupado de los estudios UC-1 y UC-2 en la semana 8, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (high sensitivity c-reactive protein, hsCRP) disminuyó en 6.3 mg/l con respecto a los valores iniciales (media de LS) en pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con 1.4 mg/l en pacientes tratados con placebo. Las tasas de calprotectina fecal por debajo de 150 mg/kg para RINVOQ 45 mg una vez al día fueron del 46.2 % en comparación con el 7.8 % para el placebo.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Calidad de vida

Los pacientes tratados con RINVOQ 45 mg una vez al día en comparación con el placebo demostraron mejoras significativamente mayores y clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F), véase la Tabla 29.

Inducción extendida

Un total de 125 pacientes en los estudios UC-1 y UC-2 que no lograron una respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con RINVOQ 45 mg una vez al día ingresaron en un período de inducción extendida de etiqueta abierta de 8 semanas. Después del tratamiento por 8 semanas adicionales (16 semanas en total) con RINVOQ 45 mg una vez al día, el 48.3 % de los pacientes lograron una respuesta clínica según la aMS. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento de 16 semanas con RINVOQ 45 mg una vez al día, el 35.7 % y el 66.7 % de los pacientes mantuvieron la respuesta clínica según la aMS y el 19.0 % y el 33.3 % de los pacientes lograron la remisión clínica según la aMS en la semana 52 con el tratamiento de mantenimiento con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día, respectivamente.

Estudio de mantenimiento (UC-3)

El análisis de eficacia para el estudio UC-3 evaluó a 451 pacientes que lograron una respuesta clínica según la aMS con RINVOQ 45 mg una vez al día en el tratamiento de inducción durante 8 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir RINVOQ 15 mg o 30 mg, o placebo una vez al día durante un máximo de 52 semanas.

El endpoint primario fue la remisión clínica en la semana 52. Los endpoints secundarios se enumeran en la Tabla 30.

Tabla 30. Proporción de pacientes que cumplen con los endpoints de eficacia primarios y secundarios en la semana 52 del estudio de mantenimiento UC-3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

	PBO (placebo) N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Diferencia de tratamiento 15 mg vs PBO (IC del 95 %)	Diferencia de tratamiento 30 mg vs PBO (IC del 95 %)
Actividad de la Enfermedad y Síntomas de UC					
Remisión clínica^a	12.1 %	42.3 %	51.7 %	30.7 %* (21.7, 39.8)	39.0 %* (29.7, 48.2)
Falla biológica previa ⁺	7.5 %	40.5 %	49.1 %	33.0 %	41.6 %
Sin falla biológica previa ⁺	17.6 %	43.9 %	54.0 %	26.3 %	36.3 %
Mantenimiento de la remisión clínica^b	N = 54 22.2 %	N = 47 59.2 %	N = 58 69.7 %	37.4 %* (20.3, 54.6)	47.0 %* (30.7, 63.3)
Falla biológica previa	N = 22 13.6 %	N = 17 76.5 %	N = 20 73.0 %	62.8 %	59.4 %
Sin falla biológica previa	N = 32 28.1 %	N = 30 49.4 %	N = 38 68.0 %	21.3 %	39.9 %
Remisión clínica sin corticoesteroides^c	N = 54 22.2 %	N = 47 57.1 %	N = 58 68.0 %	35.4 %* (18.2, 52.7)	45.1 %* (28.7, 61.6)
Falla biológica previa	N = 22 13.6 %	N = 17 70.6 %	N = 20 73.0 %	57.0 %	59.4 %
Sin falla biológica previa	N = 32 28.1 %	N = 30 49.4 %	N = 38 65.4 %	21.3 %	37.2 %
Mantenimiento de la respuesta clínica^d	N = 134 18.8 %	N = 135 63.0 %	N = 144 76.6 %	44.6 %* (34.5, 54.7)	56.6 %* (47.2, 66.0)
Falla biológica previa	N = 71 15.6 %	N = 64 60.9 %	N = 66 68.8 %	45.4 %	53.3 %
Sin falla biológica previa	N = 63 22.4 %	N = 71 64.8 %	N = 78 83.2 %	42.4 %	60.8 %

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Sin urgencia intestinal	17.4 %	56.1 %	63.6 %	38.7 %* (28.9, 48.5)	45.1 %* (35.5, 54.8)
Sin dolor abdominal	20.8 %	45.9 %	55.3 %	24.3 % (14.2, 34.5)	33.7 % (23.6, 43.9)
Evaluación Endoscópica e Histológica					
Remisión endoscópica^e	5.6 %	24.2 %	25.9 %	18.7 %* (11.0, 26.4)	19.4 %* (11.7, 27.2)
Falla biológica previa ⁺	2.5 %	21.5 %	20.0 %	19.0 %	17.5 %
Sin falla biológica previa ⁺	9.3 %	26.8 %	31.2 %	17.5 %	21.9 %
Mejora endoscópica^f	14.5 %	48.7 %	61.6 %	34.4 %* (25.1, 43.7)	46.3 %
Falla biológica previa ⁺	7.8 %	43.3 %	56.1 %	35.5 %	48.3 %
Sin falla biológica previa ⁺	22.5 %	53.6 %	66.6 %	31.1 %	44.1 %
Mantenimiento de la mejora endoscópica^g	N = 74 18.9 %	N = 63 61.6 %	N = 79 69.5 %	42.0 %* (27.9, 56.2)	48.7 % (35.6, 61.8)
Falla biológica previa ⁺	N = 33 9.1 %	N = 24 70.8 %	N = 29 60.7 %	61.7 %	51.6 %
Sin falla biológica previa ⁺	N = 41 26.8 %	N = 39 56.0 %	N = 50 74.7 %	29.2 %	47.8 %
Mejora histológica y endoscópica de la mucosa^h	11.9 %	35.0 %	49.8 %	23.8 %* (14.8, 32.8)	37.3 %* (27.8, 46.8)
Falla biológica previa ⁺	5.2 %	32.9 %	47.6 %	27.7 %	42.4 %
Sin falla biológica previa ⁺	20.0 %	36.9 %	51.8 %	16.9 %	31.8 %
Cicatrización de la mucosaⁱ	4.7 %	17.6 %	19.0 %	13.0 %* (6.0, 20.0)	13.6 %* (6.6, 20.6)
Falla biológica previa ⁺	2.5 %	17.2 %	16.1 %	14.7 %	13.6 %
Sin falla biológica previa ⁺	7.5 %	18.0 %	21.6 %	10.6 %	14.2 %
Calidad de Vida					

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Cambio con respecto a los valores iniciales en el puntaje de la FACIT-F	3.7	8.7	9.5	5.1* (2.67, 7.52)	5.9* (3.44, 8.27)
Cambio con respecto a los valores iniciales en el puntaje total del IBDQ	17.9	49.2	58.9	31.3* (21.98, 40.70)	41.0* (31.39, 50.55)
<p>⁺La cantidad de pacientes con “falla biológica previa” es 81, 71 y 73 en el grupo de placebo, de RINVOQ 15 mg y de RINVOQ 30 mg, respectivamente. La cantidad de pacientes “sin falla biológica previa” es 68, 77 y 81 en el grupo de placebo, de RINVOQ 15 mg y de RINVOQ 30 mg, respectivamente.</p> <p>* p <0,001, diferencia de tratamiento ajustada (IC del 95 %)</p> <p>^a Según la aMS: SFS ≤1 y no mayor que el valor inicial, RBS = 0, ES ≤1 sin friabilidad.</p> <p>^b Remisión clínica según la aMS en la semana 52 entre los pacientes que lograron remisión clínica al final del tratamiento de inducción</p> <p>^c Remisión clínica según la aMS en la semana 52 y sin corticosteroides durante ≥ 90 días inmediatamente antes de la semana 52 entre los pacientes que lograron remisión clínica al final del tratamiento de inducción</p> <p>^d Respuesta clínica según la aMS en la semana 52 entre los pacientes que lograron respuesta clínica al final del tratamiento de inducción.</p> <p>^e Subpuntuación ES = 0</p> <p>^f ES ≤ 1 sin friabilidad.</p> <p>^g Mantener la mejora endoscópica, ES ≤ 1 sin friabilidad, entre pacientes con mejora endoscópica en la inducción.</p> <p>^h ES ≤1 sin friabilidad y puntuación de Geboes ≤3,1 (lo que indica la infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras ni tejido de granulación).</p> <p>ⁱ ES = 0, puntuación de Geboes <2 (lo que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o lámina propia y ausencia de un aumento de eosinófilos, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, úlceras ni tejido de granulación).</p>					

Actividad y síntomas de la enfermedad

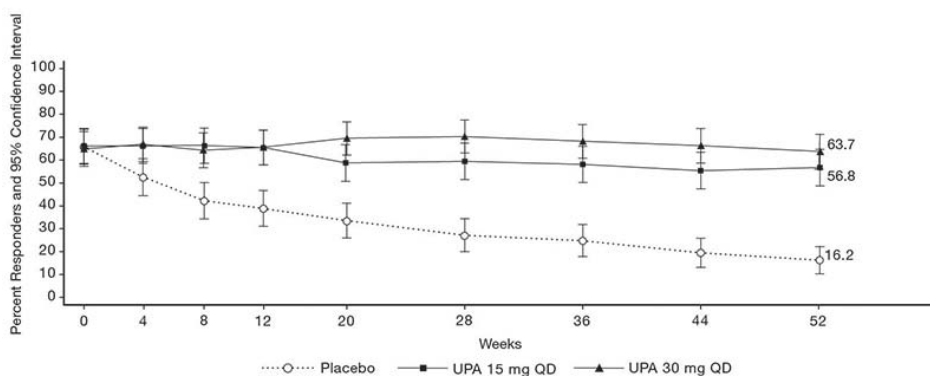
En el caso de los pacientes que alcanzaron la remisión clínica según la aMS durante la inducción, esta se mantuvo en la semana 52 por una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con el placebo. En la semana 52, una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg

día en comparación con el placebo no tuvo dolor abdominal ni urgencia intestinal (véase la Tabla 30).

La remisión clínica, definida como una puntuación Mayo parcial (que consiste en SFS, RBS y PGA) ≤ 2 sin subpuntuación > 1 , se logró en el tiempo hasta la semana 52 en más pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con el placebo (Figura 12).

Figura 12. Proporción de sujetos en el estudio de mantenimiento UC-3 con remisión clínica según la puntuación Mayo parcial en el tiempo



Evaluación endoscópica e histológica

En el estudio UC-3, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con el placebo logró una remisión endoscópica en la semana 52. El mantenimiento de la mejora endoscópica en la semana 52 ($ES \leq 1$ sin friabilidad) se observó en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día en comparación con el placebo entre pacientes que lograron una mejora endoscópica al final de la inducción (véase la Tabla 30).

Se observó una mejora histológica (disminución respecto del valor basal en la puntuación de Geboes) en una mayor proporción de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día en la semana 52 en comparación con el placebo (42.8 % y 56.9 % frente al 20.6 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

Biomarcadores de inflamación

En la semana 52, la hsCRP disminuyó en 3.9 mg/l y 5.6 mg/l con respecto a los valores basales (media de LS) en los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 30 mg de una vez al día en comparación con 0.1 mg/l con el placebo. El porcentaje de pacientes con calprotectina fecal por debajo de 150 mg/kg en el grupo de RINVOQ 15 mg y 30 mg una vez al día fue del 43.3 % y del 46.8 %, en comparación con el 12.1 % en el grupo de placebo.

Calidad de vida

Los pacientes tratados con RINVOQ en comparación con el placebo demostraron una mejora significativamente mayor y clínicamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, según lo medido por el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ) y la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F). Véase la Tabla 30.

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 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 y 2 y 5 veces la dosis clínica de 30 mg, y 1.6 y 4 veces la dosis clínica de 45 mg sobre una base AUC para machos y hembras, respectivamente). 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.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

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 resorciones 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 y en exposiciones similares a la exposición esperada en la dosis clínica de 30 mg, y a 0,8 veces la exposición esperada a la dosis clínica de 45 mg.

15. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

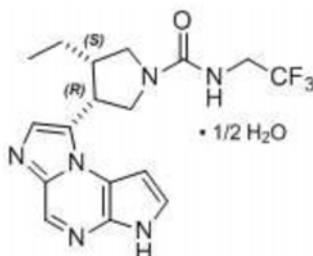
15.1 Descripción

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 • 1/2 H₂O. La estructura química de upadacitinib es:



Los comprimidos no contienen gluten.

REF. RF1810746/22

REG. ISP F-27092/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RINVOQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 45 mg**

15.2 Lista de excipientes

Los ingredientes inactivos de los comprimidos de liberación prolongada RINVOQ 15 mg incluyen: celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, manitol, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El recubrimiento de la película contiene alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

Los ingredientes inactivos de los comprimidos de liberación prolongada RINVOQ 30 mg incluyen: celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, manitol, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El recubrimiento de la película contiene alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

Los ingredientes inactivos de los comprimidos de liberación prolongada RINVOQ de 45 mg incluyen: celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, manitol, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El recubrimiento de la película contiene alcohol polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

15.3 Almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C.

Conservar en el envase original para proteger de la humedad.

15.4 Presentación

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ de 15 mg son de color violeta, biconvexos oblongos, con dimensiones de 14 x 8 mm, y con el grabado en relieve 'a15' en un lado.

Los comprimidos de liberación prolongada RINVOQ 30 mg son de color rojo, biconvexos oblongos, con dimensiones de 14 x 8 mm, y con el grabado en relieve "a30" en un lado.

Los comprimidos de liberación prolongada de RINVOQ de 45 mg son amarillos, biconvexos y oblongos, con dimensiones de 14 x 8 mm, y con el grabado en relieve "a45" en un lado.