



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-111335975-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-111335975-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente con su nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada RINVOQ / UPADACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, UPADACITINIB 15 mg – UPADACITINIB 30 mg – UPADACITINIB 45 mg; aprobado por Certificado N° 59.139.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RINVOQ / UPADACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, UPADACITINIB 15 mg – UPADACITINIB 30 mg – UPADACITINIB 45 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-27470114-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-27470259-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.139, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-111335975-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



PROYECTO DE PROSPECTO MÉDICO

RINVOQ

UPADACITINIB 15 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

UPADACITINIB 30 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

UPADACITINIB 45 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada - Uso Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

RINVOQ/UPADACITINIB 15 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 15 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 15.4 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 162.4 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 6.53 mg, Macrogol 3350 3.30 mg; Talco 2.42 mg, Dióxido de Titanio 1.92 mg, Óxido de Hierro Negro 0.16 mg y Óxido de Hierro Rojo 0.08 mg.

RINVOQ/UPADACITINIB 30 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 30 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 30.7 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 147.1 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 6.53 mg, Macrogol 3350 3.30 mg; Talco 2.41 mg, Dióxido de Titanio 1.56 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.60 mg.

RINVOQ/UPADACITINIB 45 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 45 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 46.1 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 131.8 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 5.18 mg, Macrogol 3350 2.62 mg; Talco 1.92 mg, Dióxido de Titanio 2.03 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.03 mg y Óxido de Hierro Amarillo 1.18 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de Janus kinasas (JAK)

Código ATC: L04AA

INDICACIONES

Artritis reumatoide

RINVOQ (Upadacitinib) está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Limitación de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de la JAK, DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que respondieron inadecuadamente, o que son intolerantes a uno o más DMARDs. RINVOQ se puede utilizar como en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Espondilitis Anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

IE-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

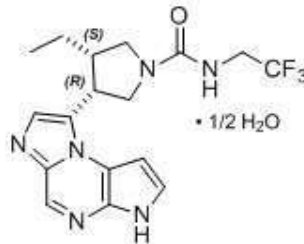
DESCRIPCIÓN

RINVOQ está formulado con Upadacitinib, un inhibidor de JAK.

Upadacitinib el siguiente nombre químico: (3S,4R)-3-etil-4-(3H-imidazo[1,2-a]pirrolo[2,3-e]pirazin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidina-1-carboxamida 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 $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot \frac{1}{2} H_2O$. La estructura química de Upadacitinib es:



RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

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

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color rojo, grabados con "a30" en una cara.

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color amarillo a amarillo moteado, grabados con "a45" en una cara.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Mecanismo de acción

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos.

En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. La dermatitis atópica está mediada por citoquinas proinflamatorias (incluyendo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) que transducen las señales a través de la vía JAK1. La inhibición de JAK1 con upadacitinib reduce la señalización de muchos mediadores que controlan los signos y síntomas de la dermatitis atópica, como las lesiones cutáneas eczematosas y el prurito. Las citoquinas proinflamatorias (incluyendo 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 citoquinas dependientes de las JAK poniendo de manifiesto la carga inflamatoria y los signos y síntomas de la colitis ulcerosa.

Farmacodinamia

Inhibición de STAT3 inducida por IL-6 y fosforilación de 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 la concentración de IL-6 (JAK1/JAK2)-STAT3 inducida y de una fosforilación de IL-7 (JAK1/JAK3)-STAT5 inducida en sangre total.



La inhibición máxima se observó 1 hora después de la dosificación, que regresó al estado basal cercano al final del intervalo de dosificación.

Linfocitos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento pequeño y transitorio en el RAL medio desde el estado basal hasta la semana 36, que gradualmente regresó a, o cerca de, los niveles basales con el tratamiento continuo.

Inmunoglobulinas

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

PCR de alta sensibilidad

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.

Electrofisiología cardíaca

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

Estudio de vacunas

Se evaluó la influencia de RINVOQ sobre la respuesta humoral tras la administración de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente inactivada en 111 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con upadacitinib 15 mg (n = 87) o 30 mg (n = 24). El 97% de los pacientes (n = 108) estaban tomando metotrexato concomitantemente. La vacunación dio como resultado una respuesta humoral satisfactoria en el 67,5% (IC del 95%: 57,4; 77,5) y el 56,5% (IC del 95%: 36,3; 76,8) de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y 30 mg, respectivamente.

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 múltiples administraciones una vez al día.

Absorción: Luego de la administración de la formulación de liberación prolongada de Upadacitinib, el Upadacitinib es absorbido con una T_{max} media de 2 a 4 horas.

La coadministración de upadacitinib con una comida rica en grasas/calorías no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones a upadacitinib (aumentó del ABC_{inf} de 29% y de la C_{max} de un 39% a un 60%). En ensayos clínicos, se administró upadacitinib sin tener en cuenta las comidas [ver Posología – Forma de Administración].

Distribución: Upadacitinib se une en un 52% a las proteínas plasmáticas. Upadacitinib se divide de manera similar entre el plasma y los componentes celulares de la sangre con una relación de sangre a plasma de 1,0.

Metabolismo: El metabolismo de upadacitinib está mediado principalmente por la CYP3A4 con una posible contribución menor de la CYP2D6. La actividad farmacológica de upadacitinib se atribuye a la molécula madre. En un estudio radiomarcado en humanos, upadacitinib inalterado representó el 79% de la radioactividad total en plasma, mientras que el metabolito principal detectado (producto de la monooxidación seguida de glucuronidación) representó el 13% de la radioactividad plasmática total. No se han identificado metabolitos activos para upadacitinib.

Eliminación: Después de la administración de una dosis única de la solución de liberación inmediata de [14C]upadacitinib, upadacitinib se eliminó predominantemente como la sustancia madre inalterada en orina (24%) y en heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó como metabolitos. La vida media de eliminación terminal de upadacitinib varió de 9 a 14 horas.

Poblaciones específicas

Peso corporal, sexo, raza y edad

El peso corporal, el sexo, la raza, la etnicidad y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a upadacitinib. La farmacocinética de upadacitinib es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica y colitis ulcerosa.

Insuficiencia renal:

El AUC de upadacitinib fue un 18%, 33% y 44% mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada de entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal



normal. La $C_{\text{máx}}$ de upadacitinib fue similar en los sujetos con una función renal normal o alterada. La insuficiencia renal leve o moderada no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib. El ABC_{inf} de upadacitinib fue 28% y 24% más alto en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La $G_{\text{máx}}$ 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. Upadacitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Población pediátrica

No se ha evaluado todavía la farmacocinética de upadacitinib en pacientes pediátricos con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y colitis ulcerosa.

La farmacocinética y concentraciones en estado estacionario de upadacitinib son similares en adultos y adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica. La posología en pacientes adolescentes que pesan entre 30 kg y < 40 kg se determinó mediante modelización y simulación farmacocinética de la población.

No se ha establecido la farmacocinética de upadacitinib en pacientes pediátricos (< 12 años) con dermatitis atópica.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con upadacitinib debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado upadacitinib.

Posología

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

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

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica después de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta inicial parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada 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)

La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 30 kg es de 15 mg una vez al día.

Tratamientos tópicos concomitantes

Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio clínico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio clínico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes que no muestran un beneficio clínico adecuado con la dosis

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



de 15 mg una vez al día.

- Se debe considerar la dosis efectiva más baja para el mantenimiento.

Para pacientes de ≥ 65 años de edad, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Interacciones

Para los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $<0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $<1 \times 10^9$ células/l o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean <8 g/dl.

Instrucciones importantes de administración

- No se recomienda el inicio de RINVOQ 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 un nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dl [ver Advertencias y precauciones].
- No se recomienda el uso de RINVOQ en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) [ver Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].
- Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar o masticar.

Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que la infección esté controlada [ver Advertencias y precauciones].

La interrupción de la dosificación puede ser necesaria para el manejo de anomalías de laboratorio como se describe en la Tabla 1

Tabla 1: Interrupciones de dosis recomendadas para anomalías de laboratorio

Prueba Analítica	Acción	Guía de Seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $<1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $<0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor.	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es <8 g/dl y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos.	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Forma de administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo.

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Medicamentos inmunosupresores

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK) no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Infecciones serias: Se han informado infecciones serias y a veces fatales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes notificadas con RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis [ver Reacciones adversas]. Se han notificado casos de meningitis bacteriana en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, con RINVOQ se notificaron tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

Evitar el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas infecciones localizadas. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- quienes han residido o viajado a áreas de tuberculosis o micosis endémicas; o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección seria u oportunista. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a pruebas de diagnóstico rápidas y completas apropiadas para un paciente inmunocomprometido; se debe iniciar una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente, y RINVOQ debe interrumpirse si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en pacientes de edad avanzada a partir de 65 años, se debe tener precaución al tratar a esta población.

Tuberculosis: Los pacientes deben ser examinados para detectar tuberculosis (TB) antes de comenzar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no debe administrarse a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente o tuberculosis activa en los que no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de infección con TB.

A los efectos de decidir si iniciar un tratamiento antituberculoso es apropiado para un paciente individual se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Monitorear a los pacientes para verificar el desarrollo de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes que dieron negativo para la infección de TB latente antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral: En estudios clínicos con RINVOQ se informó reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus del herpes (por ej., herpes zóster) y reactivación del virus de la hepatitis B [ver Reacciones adversas]. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considerar interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que se resuelva el episodio.

La detección de la hepatitis viral y la monitorización de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las pautas clínicas antes de comenzar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que fueron positivos para el anticuerpo contra la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes que dieron positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los estudios clínicos. Sin embargo, todavía se informaron casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes incluidos en los estudios de fase 3 de RINVOQ. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se recibe RINVOQ, se debe consultar a un especialista en hígado.

Tumores:

El riesgo de neoplasias malignas, incluyendo linfoma, se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas, incluyendo linfoma. Los datos clínicos en la actualidad son limitados y los ensayos a largo plazo están en curso.

Se observaron neoplasias malignas en los ensayos clínicos de upadacitinib. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con upadacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida distinta a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con una neoplasia maligna.



Cáncer de piel no melanoma: Se han informado NMSCs en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda un examen periódico de la piel para pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Trombosis: Se ha producido trombosis, incluida trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial, en pacientes tratados por afecciones inflamatorias con inhibidores de la Janus quinasa (JAK), incluido RINVOQ. Muchos de estos eventos adversos fueron serios y algunos causaron la muerte.

Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de tratar a pacientes que pueden tener un mayor riesgo de trombosis. Si se presentan síntomas de trombosis, los pacientes deben ser evaluados de inmediato y tratados adecuadamente.

Anomalías hematológicas

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^9$ células/l y una hemoglobina <8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $<1 \times 10^9$ células/l, RAL $<0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina <8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Lípidos: El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [ver Reacciones adversas]. Los aumentos en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles pretratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estos aumentos de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los pacientes deben ser monitoreados 12 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, de acuerdo con las pautas clínicas para la hiperlipidemia. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas para el manejo de la hiperlipidemia.

Aumento de las enzimas hepáticas: El tratamiento con RINVOQ se asoció con una mayor incidencia en el aumento de la enzima hepática comparado con placebo.

Evaluar al inicio del estudio y posteriormente de acuerdo con el tratamiento de rutina del paciente. Se recomienda una investigación inmediata de la causa del aumento de la enzima hepática para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en ALT o AST durante el tratamiento de rutina del paciente y se sospecha de una lesión hepática inducida por medicamentos, RINVOQ debe interrumpirse hasta que se excluya este diagnóstico.

Diverticulitis

Se han notificado casos de diverticulitis en ensayos clínicos y en otras fuentes post comercialización. La diverticulitis puede producir perforación gastrointestinal. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad diverticular y especialmente en pacientes en tratamiento crónico con medicamentos concomitantes asociados con un mayor riesgo de diverticulitis: antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y opioides. Los pacientes que presentes nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis para prevenir una perforación gastrointestinal.

Riesgo cardiovascular: Los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con upadacitinib, los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Vacunación: No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el zóster, de acuerdo con las pautas de inmunización actuales.

Pacientes de edad avanzada

Existe un riesgo aumentado de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día en pacientes de 65 años o más. La dosis recomendada para un uso prolongado a largo plazo en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 % de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,5 %), aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea (CPK) (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (2,3 %), tos (2,2 %), aumento de la aspartato transaminasa (2,2 %) e hipercolesterolemia (2,2 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (entre los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4 %), acné (15,1 %), herpes simple



(8,4 %), dolor de cabeza (6,3 %), CPK elevada (5,5 %), tos (3,2%), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,8 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves.

El perfil de seguridad de upadacitinib con el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones.

En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 3\%$ de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9%), aumento en sangre de la CPK (7,6%), acné (6,3%), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), herpes zóster (4,4%), hipercolesterolemia (4,0%), foliculitis (3,6%), herpes simple (3,2%) y gripe (3,2%).

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 2 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 30 mg) o colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg). Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy Frecuente	Frecuente	Poco Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) ^a	Bronquitis ^{a,b} Herpes zóster Herpes simple ^a Foliculitis Gripe Infección del tracto urinario	Neumonía Candidiasis oral Diverticulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^b Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor Abdominal ^a Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné ^{c,d}	Urticaria Erupción ^a	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK sanguínea Aumento de la ALT ^b Aumento de la AST ^b Aumento de Peso	
Trastornos del Sistema nervioso		Dolor de cabeza	

^aPresentadas de forma agregada.

^bEn los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes.



^cEn los ensayos clínicos de enfermedad reumatólogica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente.

^dEn los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Artritis reumatoide

Reacciones adversas específicas

Infecciones: En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 27,4% en comparación con el 20,9% en el grupo placebo. En ensayos controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 paciente-años.

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,2% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo. En ensayos controlados con MTX, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 0,6% en comparación con el 0,4% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 paciente-años. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis): En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 0,5% en comparación con el 0,3% en el grupo placebo. En los ensayos controlados con MTX, no hubo casos de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia y representaron el 0,2 % en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 paciente-años.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 paciente-años. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Anormalidades de laboratorio

Aumento de transaminasas hepáticas: En ensayos placebo-controlados (RA-III, RA-IV y RA-V) con DMARDs de fondo por hasta 12/14 semanas, los aumentos de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en al menos una medición se observó en 2,1% y 1,5% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y en 1,5% y 0,7% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. En RA-III y RA-V, se observaron aumentos de ALT y AST $\geq 3 \times$ ULN en al menos una medición en 0,8% y 1,0% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 1,0% y 0% de pacientes tratados con upadacitinib 30 mg y en 1,3% y 1,0% de pacientes tratados con placebo, respectivamente.

En ensayos MTX-controlados durante hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos de ALT y AST $\geq 3 \times$ ULN en al menos una medición en 0,8% y 0,4% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 1,7% y 1,3% de pacientes tratados con upadacitinib 30 mg y en 1,9% y 0,9% de pacientes tratados con MTX, respectivamente.

Aumentos de lípidos: El tratamiento con upadacitinib se asoció con aumentos relacionados con la dosis en colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL. Upadacitinib también se asoció con aumentos en el colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 2 y las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los ensayos controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Aumento de creatinfosfoquinasa: En ensayos placebo-controlados (RA-III, RA-IV y RA-V) con DMARDs de fondo, por hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos relacionados con la dosis en los valores de creatinfosfoquinasa (CPK). Se informaron aumentos de CPK $>5 \times$ ULN en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $> 5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron la discontinuación del tratamiento. Los valores medios de la CPK aumentaron



en 4 semanas con un incremento medio de 60 U/l a las 12 semanas y, posteriormente, se mantuvieron estables en un valor aumentado, incluido con la prolongación del tratamiento.

Neutropenia: En ensayos placebo-controlados (RA-III, RA-IV y RA-V) con DMARDs de fondo, por hasta 12/14 semanas, se produjeron disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en al menos una medición en 1,1% y < 0,1% de pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC menor a 1×10^9 células/L. Los recuentos medios de neutrófilos descendieron durante 4-8 semanas. Este descenso en el recuento de neutrófilos permaneció estable en el tiempo en un valor inferior al valor basal, incluido con la prolongación del tratamiento.

Linfopenia: En ensayos placebo-controlados (RA-III, RA-IV y RA-V) con DMARDs de fondo, por hasta 12/14 semanas, se produjeron disminuciones relacionadas con la dosis en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en 0,9% y 0,7% de pacientes en los grupos RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En RA-III y RA-V se produjeron disminuciones en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0,5% de los pacientes tratados con placebo, 0,5% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 2,4% de los pacientes tratados con 30 mg de upadacitinib.

Anemia: En ensayos placebo-controlados (RA-III, RA-IV y RA-V) con DMARDs de fondo, por hasta 12/14 semanas, la hemoglobina disminuye por debajo de 8 g/dl en al menos una medición ocurrida en < 0,1% de los pacientes tanto en los grupos RINVOQ 15 mg como placebo. En RA-III y RA-V, se observó una disminución de la hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en 0,3% de los pacientes tratados con placebo y en ninguno de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y upadacitinib 30 mg.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. Una tasa más alta de infecciones graves (2,6 eventos por 100 pacientes-año y 1,3 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente) y elevaciones de las transaminasas hepáticas (elevaciones de ALT de grado 3 y tasas superiores 1,4% y 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con terapia con metotrexato en comparación con los pacientes tratados con monoterapia.

Espondiloartritis axial

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

Dermatitis atópica

Infecciones: En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, la frecuencia de infecciones durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 39% y del 43% en comparación con el 30% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 98,5 y 109,6 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 paciente-años.

Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis).

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg.

La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Anomalías analíticas: Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ($\geq 3 \times$ LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ($> 5 \times$ LSN) y la neutropenia (RAN $< 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica.

En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16.

Colitis ulcerosa

En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide.

Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas.



Infecciones

En los estudios de inducción durante 8 semanas la tasa de infecciones en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID-19.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunista (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9% durante el tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La tasa de herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 eventos por 100 paciente-años, respectivamente.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas de laboratorio en la ALT elevada o AST elevada ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros de laboratorio asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg. En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un $\text{RAL} < 0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que los siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años o más, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg.

En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa de 65 años o más, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento.

IE-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib:

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Inhibidores potentes de la CYP3A4:

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Para los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día (durante un periodo de hasta 16 semanas) y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib.

Inductores potentes de la CYP3A4: La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib. En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4.

El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (por ejemplo, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib de afectar la farmacocinética de otros productos medicinales: La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos. Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dextrometorfano (sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibitor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6 ni para rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib.

Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, o CYP2C19.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos: No hay datos o estos son limitados relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos con efectos en los huesos de los fetos de rata y en el corazón de los fetos de conejo en caso de exposición in útero.

Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con upadacitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



Se desconoce si upadacitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de upadacitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Upadacitinib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con upadacitinib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Anticoncepción - Mujeres:

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib. Se debe informar a las pacientes pediátricas y/o a sus padres/cuidadores sobre la necesidad de contactar con el médico responsable cuando la paciente tenga la primera menstruación mientras está en tratamiento con upadacitinib.

Fertilidad: No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad.

Poblaciones específicas

Peso corporal, sexo, raza y edad

El peso corporal, el sexo, la raza, la etnicidad y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a upadacitinib.

La farmacocinética de upadacitinib es consistente entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y dermatitis atópica.

Pacientes de edad avanzada

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Los datos en pacientes de 75 años o más son limitados.

Dermatitis atópica

Para el tratamiento de la dermatitis atópica, no se recomiendan dosis superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años o más.

Colitis ulcerosa

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años o más (ver sección 4.8). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 3. No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Tabla 3 Dosis recomendada en insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^a tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 ml/min/1,73 m ²	

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). No se recomienda el uso de RINVOQ en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años. No se dispone de datos. No hay datos disponibles de exposición clínica en adolescentes < 40 kg.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y colitis ulcerosa de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

SOBREDOSIS

Upadacitinib se administró en ensayos clínicos hasta dosis equivalentes en ABC diaria a 60 mg de liberación extendida una vez al día. Los

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



eventos adversos fueron comparables a 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 posteriores a la administración (dentro del rango de dosis evaluadas en estudios clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollan reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ▶ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- ▶ Hospital A. Posadas – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- ▶ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ▶ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ▶ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- ▶ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada:

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos).

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada:

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos).

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada:

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 28 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 28 comprimidos).

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2° a 25° C. Almacenar en su envase original protegido de la humedad.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59139

Elaborado por AbbVie Ireland NL B.V., Manorhamilton Road, Sligo, Irlanda – Acondicionado por AbbVie Inc., 1 N Waukegan Road., North Chicago, IL 60064 Estados Unidos. Importado y distribuido por Abbvie S.A.-Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica

Aprobado por Disposición.....

Revisión agosto 2022

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-111335975- ABBVIE - Prospecto - Certificado N59.139

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.13 16:46:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.13 16:46:40 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RINVOQ

UPADACITINIB 15 mg - Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

UPADACITINIB 30 mg - Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

UPADACITINIB 45 mg - Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada - Uso oral

Lea cuidadosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento. Incluye información importante sobre el uso seguro y eficaz de este medicamento.

Contenido del prospecto

1. Qué es RINVOQ y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RINVOQ.
3. Cómo tomar RINVOQ.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de RINVOQ.
6. Contenido del envase e información adicional.

1 - ¿Qué es RINVOQ?

• RINVOQ es un medicamento de venta bajo receta inhibidor de la Janus quinasa (JAK). RINVOQ se usa para tratar las siguientes enfermedades:

- Artritis reumatoide.
- Artritis psoriásica.
- Espondiloartritis axial
 - Espondiloartritis axial no radiográfica
 - Espondilitis Anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)
- Dermatitis Atópica.
- Colitis Ulcerosa.

Artritis reumatoide

RINVOQ (Upadacitinib) está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Limitación de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de la JAK, DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que respondieron inadecuadamente, o que son intolerantes a uno o más DMARDs. RINVOQ se puede utilizar como en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante)

Espondilitis anquilosante

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con espondiloartritis axial. La espondiloartritis axial es una enfermedad que causa principalmente inflamación en la columna vertebral. Si padece espondiloartritis axial activa, es probable que le administren primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ para tratar la espondiloartritis axial.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor lumbar, la rigidez y la inflamación de la columna vertebral. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Dermatitis atópica

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos y adolescentes a partir de 12 años con dermatitis atópica de moderada a grave, también conocida como eczema atópico. RINVOQ se puede usar con medicamentos para el eczema que se aplican en la piel o se puede usar solo.

Tomar RINVOQ puede mejorar el estado de la piel y reducir el picor y los brotes. RINVOQ puede ayudar a mejorar los síntomas de dolor, ansiedad y depresión que pueden tener las personas con dermatitis atópica. RINVOQ puede ayudar a mejorar el trastorno del sueño y la calidad de vida general.

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

RINVOQ puede ayudar a reducir los signos y síntomas de la enfermedad incluyendo heces sanguinolentas, dolor abdominal y la urgencia de ir al baño y frecuencia para ir al baño. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y reducir la fatiga.

2 - Qué necesita saber antes de empezar a tomar RINVOQ.

No tome RINVOQ

- Si tiene hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Si tiene una infección grave (como neumonía o infección de la piel causada por bacterias).
- Si tiene tuberculosis (TB) activa
- Si tiene problemas de hepáticos graves.
- Si está embarazada (ver la sección Embarazo, lactancia y anticoncepción).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con RINVOQ si:

- tiene una infección (fiebre, sudoración o escalofríos, dificultad para respirar, piel caliente, roja o dolorosa o llagas en el cuerpo, sensación de cansancio, tos, sensación de quemazón al orinar u orinar con más frecuencia de lo normal, dolor de cabeza intenso con rigidez de nuca), o si alguna vez ha tenido una infección que vuelve a aparecer. RINVOQ puede reducir la capacidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore, o que aumente la probabilidad de contraer una nueva infección.
- ha tenido tuberculosis o ha estado en estrecho contacto con alguien con tuberculosis. Su médico le hará una prueba para la tuberculosis antes de comenzar a tomar RINVOQ y puede que le repita la prueba durante el tratamiento.
- ha tenido una infección por herpes (herpes zóster), ya que RINVOQ puede causar su reaparición. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas ya que estos pueden ser signos de herpes zóster.
- ha tenido hepatitis B o C alguna vez.
- se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse (inmunización) - esto se debe a que no se recomienda la administración de vacunas vivas mientras esté tomando RINVOQ.
- tiene cáncer, porque su médico tendrá que decidir si todavía se le puede seguir administrando RINVOQ.
- presenta un riesgo elevado de desarrollar cáncer de piel. Su médico puede recomendar medidas preventivas, como exploraciones periódicas de la piel mientras esté tomando RINVOQ. Consulte con su médico si presenta alguna nueva lesión o cualquier cambio en el aspecto de una zona de la piel. Algunos pacientes en tratamiento con RINVOQ han desarrollado cáncer de piel
- tiene problemas de corazón, tensión arterial elevada, o colesterol alto
- su hígado no funciona tan bien como debería
- ha tenido coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o de los pulmones (embolia pulmonar). Informe a su médico si tiene una pierna hinchada y con dolor, presenta dolor en el pecho o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas.
- tiene problemas renales.
- ha tenido diverticulitis (un tipo de inflamación del intestino grueso)

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, informe a su médico inmediatamente:

- dolor de estómago intenso, especialmente acompañado de fiebre, náuseas y vómitos.

Análisis de sangre

Necesitará hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar RINVOQ, o mientras lo esté tomando. Esto se hace para comprobar si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o linfopenia), niveles altos de grasa en la sangre (colesterol) o niveles altos de enzimas hepáticas. Los análisis se hacen para comprobar que el tratamiento con RINVOQ no está causando problemas.

Pacientes de edad avanzada

Existe una tasa mayor de infecciones en pacientes a partir de 65 años. Informe a su médico inmediatamente si nota algún signo o síntoma de infección.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años o adolescentes con un peso inferior a 30 kg.

No se ha estudiado en estos pacientes.

No se recomienda el uso de RINVOQ en niños y adolescentes menores de 18 años con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante) o colitis ulcerosa. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y RINVOQ

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden reducir el funcionamiento de RINVOQ o aumentar el riesgo de padecer efectos adversos. Es muy importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- medicamentos para tratar las infecciones por hongos (como itraconazol, posaconazol o voriconazol)
- medicamentos para tratar infecciones bacterianas (como claritromicina)
- medicamentos para tratar el síndrome de Cushing (como ketoconazol)
- medicamentos para tratar la tuberculosis (como rifampicina)
- medicamentos para tratar las convulsiones o crisis epilépticas (como fenitoína)
- medicamentos que afectan a su sistema inmunitario (como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y tacrolimus)
- medicamentos que pueden aumentar su riesgo de diverticulitis, como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (generalmente utilizados para tratar afecciones dolorosas y/o inflamatorias de los músculos o las articulaciones) y/u opioides (utilizados para tratar el dolor intenso), y/ o corticosteroides (generalmente utilizados para tratar afecciones inflamatorias).

Si presenta alguno de estos casos o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar RINVOQ.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

RINVOQ no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Si está en período de lactancia o tiene previsto dar el pecho, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. No debe utilizar RINVOQ mientras esté dando el pecho ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si dará el pecho o tomará RINVOQ. No debe hacer ambas.

Fertilidad

Si es usted una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada mientras esté tomando RINVOQ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis de RINVOQ. Si se queda embarazada durante este tiempo, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Debe informar al médico si su hija tiene su primera menstruación mientras está tomando RINVOQ.

Conducción y uso de máquinas

RINVOQ no afecta o afecta poco a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3 - ¿Cómo debo tomar RINVOQ?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cantidad que debe tomar

Si tiene artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondiloartritis axial no radiográfica y espondilitis anquilosante)

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

Si tiene dermatitis atópica

Adultos:

La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg, según lo prescrito por su médico, como un comprimido una vez al día.

Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo funcione el medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

Si tiene 65 años o más, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen al menos 30 kg:

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

Si tiene colitis ulcerosa

La dosis recomendada es un comprimido de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. Su médico decidirá prolongar la dosis inicial de 45 mg durante 8 semanas más (un total de 16 semanas), seguida de un comprimido de 15 mg o 30 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo. Su médico puede aumentar o disminuir su dosis dependiendo de cómo responda al medicamento.

Pacientes de edad avanzada:

Si tiene 65 años o más, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día para su tratamiento a largo plazo.

Su médico puede reducir su dosis si presenta trastornos renales o si le han prescrito otros medicamentos.

Forma de tomar el medicamento

- Tragar el comprimido entero con agua. No partir, triturar, masticar ni romper el comprimido antes de tragarlo, ya que se puede modificar la cantidad de medicamento que entra en su cuerpo.
- Para ayudarle a acordarse de tomar RINVOQ, tómelos a la misma hora todos los días.
- Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida.
- No ingerir el desecante.

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT

- Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo mientras esté tomando (o esté en tratamiento con) RINVOQ, ya que pueden hacer que los efectos adversos sean más probables, al aumentar la cantidad de medicamento en su organismo.

Si toma más RINVOQ del que debe

Si toma más RINVOQ del que debe, consulte con su médico. Puede experimentar alguno de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar RINVOQ

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si olvida tomar su dosis durante un día entero, simplemente salte la dosis olvidada y tome una sola dosis al día siguiente como siempre.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con RINVOQ

No deje de tomar RINVOQ a menos que su médico le diga que deje de tomarlo.

Cómo abrir el frasco

	<p>Dispositivo de corte del aluminio - en el tapón del frasco</p>
	<p>1. Cómo perforar el aluminio 1a. Retire el tapón del frasco presionando hacia abajo y, sin dejar de presionar, gire el tapón en el sentido contrario al de las agujas del reloj. 1b. Dé la vuelta al tapón y coloque el dispositivo de corte cerca del borde del precinto de aluminio.</p>
	<p>2. Presione hacia abajo para hacer un orificio en el aluminio y mueva el dispositivo de corte alrededor del contorno del aluminio para seguir cortándolo.</p>
	<p>3. Cuando haya cogido el comprimido, vuelva a poner el tapón y cierre el frasco.</p>

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, RINVOQ puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta cualquier signo de infección, como:

- herpes zóster o erupción cutánea dolorosa con ampollas (herpes zóster); frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- infección pulmonar (neumonía), que puede causar dificultad para respirar, fiebre, y tos con mucosidad; poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

- infecciones de garganta y nariz.
- acné.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT

- tos.
- fiebre
- calenturas (herpes simple).
- sensación de malestar en el estómago (náuseas).
- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre.
- número bajo de glóbulos blancos en análisis de sangre.
- niveles altos de colesterol (un tipo de grasa en la sangre), observado en análisis.
- niveles altos de enzimas hepáticas, observado en análisis de sangre (signo de problemas hepáticos).
- aumento de peso.
- inflamación (hinchazón) de los folículos pilosos.
- gripe (influenza).
- anemia.
- dolor en el vientre (abdomen).
- fatiga (sensación inusual de cansancio y debilidad).
- dolor de cabeza.
- habones (urticaria).
- infección del tracto urinario.
- erupción.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

- candidiasis oral (manchas blancas en la boca).
- niveles elevados de triglicéridos (un tipo de grasa) en la sangre, observados en análisis.
- diverticulitis (inflamación dolorosa de pequeñas bolsas en el revestimiento del intestino).

5 - Conservación de RINVOQ

Almacene RINVOQ en su envase original a una temperatura de 2°C a 25°C para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Información general sobre el uso seguro y efectivo de RINVOQ.

Algunas veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en la guía del medicamento. No use RINVOQ para una afección para la cual no fue recetado. No le entregue RINVOQ a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos. Puede pedirle a su prestador de servicios de salud o farmacéutico información sobre RINVOQ redactada para profesionales de la salud.

6 - Contenido del envase e información adicional

RINVOQ/UPADACITINIB 15 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 15 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 15.4 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 162.4 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 6.53 mg, Macrogol 3350 3.30 mg; Talco 2.42 mg, Dióxido de Titanio 1.92 mg, Óxido de Hierro Negro 0.16 mg y Óxido de Hierro Rojo 0.08 mg.

RINVOQ/UPADACITINIB 30 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 30 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 30.7 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 147.1 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 6.53 mg, Macrogol 3350 3.30 mg; Talco 2.41 mg, Dióxido de Titanio 1.56 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.60 mg.

RINVOQ/UPADACITINIB 45 mg Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 45 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 46.1 mg). Excipientes: Celulosa Microcristalina 131.8 mg, Hipromelosa 2208 96 mg, Manitol 100.6 mg, Ácido Tartárico 96 mg, Sílica coloidal anhidra 2.4 mg y Estearato de Magnesio 7.2 mg. El recubrimiento contiene Alcohol Polivinílico 5.18 mg, Macrogol 3350 2.62 mg; Talco 1.92 mg, Dióxido de Titanio 2.03 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.03 mg y Óxido de Hierro Amarillo 1.18 mg.

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada:

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos).

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberación prolongada:

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos).

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberación prolongada:

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 28 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 28 comprimidos).

Elaborado por: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Irlanda - Acondicionado por: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064 - Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13, C1001AFB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59139

Para mayor información, llamar al 5282-7200

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

IF-2022-112000462-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-111335975- ABBVIE - inf pacientes - Certificado N59.139.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.13 16:46:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.13 16:46:54 -03:00