República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10475-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Diciembre de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000265-19-9

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000265-19-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ABBVIE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 16/12/2019 14:56:52 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de

Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2019-89006506 –APN-DGA#ANMAT.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RINVOQ y nombre/s genérico/s UPADACITINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ABBVIE S.A.

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 16/12/2019 14:56:52, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 16/12/2019 14:56:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 11/10/2019 14:00:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 11/10/2019 14:00:22 .

ARTICULO 3°: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma ABBVIE S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la

fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000265-19-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.20 16:44:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.20 16:44:43 -03:00

abbvie

USPI-v1 (Aug 19)

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RINVOQ
UPADACITINB 15 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada - Venta Bajo Receta Archivada
Lea cuidadosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento. Incluye información importante sobre el uso seguro y eficaz de este medicamento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?
RINVOQ puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

1. Infecciones serias.
RINVOQ es un medicamento que afecta su sistema inmunológico. RINVOQ puede disminuir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Algunas personas han tenido infecciones serias mientras tomaban RINVOQ, incluida la tuberculosis (TB) y las infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden propagarse por todo el cuerpo. Algunas personas han muerto de estas infecciones.

- Su prestador de servicios de salud debe hacerle una prueba de TB antes de comenzar el tratamiento con RINVOQ.
- Su prestador de servicios de salud debe vigilarlo de cerca en busca de signos y síntomas de TB durante el tratamiento con RINVOQ.
- No debe comenzar a tomar RINVOQ si tiene algún tipo de infección a menos que su prestador de servicios de salud le diga que está bien. Es posible que tenga un mayor riesgo de desarrollar culebrilla (herpes zóster).

- **Antes de comenzar RINVOQ, informe a su prestador de servicios de salud si usted**:
  - está siendo tratado por una infección.
  - ha tenido una infección que no desaparece o que sigue retornando.
  - tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, HIV o un sistema inmunológico débil.
  - tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien con TB.
  - ha tenido culebrilla (herpes zóster).
  - ha tenido hepatitis B o C.
  - vive, ha vivido, o ha viajado a ciertas partes donde hay una mayor probabilidad de contraer ciertos tipos de infecciones fúngicas. Estas infecciones pueden ocurrir o volverse más severas si usa RINVOQ.
  - Pregúntele a su prestador de servicios de salud si no sabe si ha vivido en un área donde estas infecciones son comunes.
  - cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección como:
  - fiebre, sudoración o escalofríos
  - dolores musculares
  - tos
  - dificultad para respirar
  - sensación de cansancio
  - pérdida de peso
  - piel caliente, enrojecida, con dolor o llagas en su cuerpo
  - sangre en su flema
  - diarrea o dolor de estómago
  - ardor al orinar u orinar con más frecuencia de lo habitual

Después de comenzar RINVOQ, comuníquese con su prestador de servicios de salud de inmediato si tiene algún síntoma de infección. RINVOQ puede aumentar su probabilidad de contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

2. Cáncer.
RINVOQ puede aumentar su riesgo de ciertos tipos de cáncer al cambiar la forma en que funciona su sistema inmunológico. El linfoma y otros cánceres, incluidos los cánceres de piel, pueden ocurrir en personas que toman RINVOQ. Informe a su prestador de servicios de salud si alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

3. Coágulos de sangre (trombosis).
En algunas personas que toman RINVOQ pueden aparecer coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda, DVT) o en pulmones (embolia pulmonar, PE) y en arterias (trombosis arterial). Esto puede poner en peligro la vida y causar la muerte.
• Informe a su prestador de servicios de salud si ha tenido coágulos de sangre en las venas de las piernas o en los pulmones en el pasado.
• Informe a su prestador de servicios de salud de inmediato si tiene signos y síntomas de coágulos sanguíneos durante el tratamiento con RINVOQ, que incluyen:

- hinchazón
- dolor repentino inexplicable en el pecho
- dolor o sensibilidad en la pierna
- dificultad para respirar

4. Desgarros (perforación) en estómago o intestinos.
o Informe a su prestador de servicios de salud si ha tenido diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos. Algunas personas que toman RINVOQ pueden tener desgarros en el estómago o en los intestinos. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.
o Informe a su prestador de servicios de salud de inmediato si tiene fiebre y dolor en el área del estómago que no desaparece, y un cambio en sus hábitos intestinales.

5. Cambios en ciertos resultados de pruebas de laboratorio.
Su prestador de servicios de salud debe hacer análisis de sangre antes de comenzar a tomar RINVOQ y mientras toma RINVOQ para verificar lo siguiente:

- **recuentos bajos de neutrófilos y linfocitos.** Los neutrófilos y los linfocitos son tipos de glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones.
- **recuentos bajos de glóbulos rojos.** Los glóbulos rojos transportan oxígeno. Un nivel bajo de glóbulos rojos significa que puede tener anemia, lo que puede hacer que se sienta débil y cansado.
- **aumento de los niveles de colesterol.** Su prestador de servicios de salud debe realizar análisis de sangre para verificar sus niveles de colesterol aproximadamente 12 semanas después de que comience a tomar RINVOQ, y según sea necesario.
- **enzimas hepáticas elevadas.** Las enzimas hepáticas ayudan a determinar si su hígado funciona normalmente. Las enzimas hepáticas elevadas pueden indicar que su prestador de servicios de salud necesita realizar pruebas adicionales en su hígado.

No debe tomar RINVOQ si su recuento de neutrófilos, linfocitos o glóbulos rojos es demasiado bajo o sus análisis hepáticos son demasiado altos. Su prestador de servicios de salud puede suspender su tratamiento con RINVOQ por un período de tiempo si es necesario debido a los cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

Ver **"¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de RINVOQ?"** para mayor información sobre efectos colaterales.

¿Qué es RINVOQ?
• RINVOQ es un medicamento de venta bajo receta inhibidor de la Janus quinasa (JAK). RINVOQ se usa para tratar a adultos con artritis reumatoidea de moderada a severa en quienes el metotrexato no funcionó bien o no se pudo tolerar.
Se desconoce si RINVOQ es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

Antes de tomar RINVOQ, informe a su prestador de servicios de salud sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:
• Ver **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?"**
• tiene hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.
• tiene una infección.
• tiene problemas de hígado.
• tienen recuentos bajos de glóbulos rojos o blancos.
• ha recibido recientemente o está programado que reciba una vacuna. Las personas que toman RINVOQ no deben recibir vacunas vivas.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

• está embarazada o planea quedar embarazada. Según estudios en animales, RINVOQ puede dañar a su bebé en gestación. Su prestador de servicios de salud verificará si está embarazada o no antes de comenzar a usar RINVOQ. Debe usar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedar embarazada mientras toma RINVOQ, y durante al menos 4 semanas después de su última dosis de RINVOQ.
• está amamantando o planea amamantar. RINVOQ puede pasar a la leche materna. Usted y su prestador de servicios de salud deben decidir si tomará RINVOQ o amamantará. Usted no debe hacer ambas cosas. No debe amamantar hasta 6 días después de su última dosis de RINVOQ.

Informe a su prestador de servicios de salud sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. RINVOQ y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos colaterales.

Informe especialmente a su prestador de servicios de salud si toma:
• medicamentos para infecciones fúngicas (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol) o claritromicina (para infecciones bacterianas) ya que estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de RINVOQ en la sangre.
• rifampicina (para infecciones bacterianas) o fenitoína (para trastornos neurológicos) ya que estos medicamentos pueden disminuir el efecto de RINVOQ.
• medicamentos que afectan a su sistema inmunológico (como azatioprina y ciclosporina) ya que estos medicamentos pueden aumentar su riesgo de infección.
Pregúntele a su prestador de servicios de salud o farmacéutico si no está seguro de si está tomando alguno de estos medicamentos. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga un listado de los mismos para mostrarle a su prestador de servicios de salud y farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar RINVOQ?
• Tome RINVOQ exactamente como su prestador de servicios de salud le dice que lo use.
• Tome RINVOQ 1 vez al día con o sin alimentos.
• Trague RINVOQ entero con agua, aproximadamente a la misma hora cada día. No parta ni rompa, triture o mastique los comprimidos.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de RINVOQ?
RINVOQ puede causar efectos colaterales serios, que incluyen:
Ver **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre RINVOQ?"**

Los efectos colaterales frecuentes de RINVOQ incluyen: infecciones del tracto respiratorio superior (resfriado común, infecciones sinusales), náuseas, tos y fiebre.
Estos no son todos los posibles efectos colaterales de RINVOQ. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos colaterales.

¿Cómo debo almacenar 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.

¿Cuáles son los ingredientes en RINVOQ?
Principio activo: upadacitinib

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.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

USPI-v1 (Aug 19)

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.
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº .....

Venta Bajo Receta Archivada.
Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.
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"

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

FERRARI Nicolas
CUIL 20329978525

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

PROYECTO DE PROSPECTO

RINVOQ

UPADACITINB 15 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada - Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de Janus kinasas (JAK)

Código ATC: **L04AA**

INDICACIONES

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.

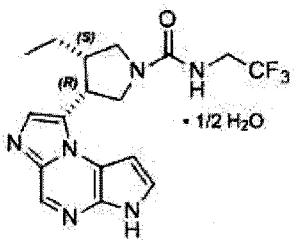
DESCRIPCIÓN

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 $C_{17}H_{19}F_3N_6O$ •½ H_2O. La estructura química de Upadacitinib es:



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.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Mecanismo de acción

Upadacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). Las JAKs son enzimas intracelulares que transmiten señales que surgen de las interacciones de citoquinas o del receptor del factor de crecimiento en la membrana celular para influir en los procesos celulares de la hema-

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

topoyesis y la función de las células inmunes. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs) que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión génica. Upadacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAKs, evitando la fosforilación y activación de STATs.

Las enzimas JAK transmiten la señalización de citoquinas a través de su emparejamiento (por ej., JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). En un ensayo enzimático aislado libre de células, upadacitinib tuvo una mayor potencia inhibitoria sobre JAK1 y JAK2 comparado con JAK3 y TYK2. En los ensayos celulares de leucocitos humanos, upadacitinib inhibió la fosforilación de STAT inducida por citoquinas mediada por JAK1 y JAK1/JAK3 más potentemente que la fosforilación de STAT mediada por JAK2/JAK2.

Sin embargo, actualmente no se conoce la relevancia de la inhibición de enzimas JAK específicas para la eficacia terapéutica.

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 ALC 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.

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.

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} en un 29% y de la C_{max} en un 39%). 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 8 a 14 horas.

Poblaciones específicas

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

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 [Ver Uso en poblaciones específicas].

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib. El ABC_{inf} de upadacitinib fue 18%, 33% y 44% mayor en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La C_{max} de upadacitinib fue similar en sujetos con función renal normal y alterada.

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 C_{max} 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).

Estudios de Interacciones medicamentosas

Riesgo de que otras drogas influyan en la farmacocinética de upadacitinib

Upadacitinib es metabolizado in vitro por CYP3A con una contribución menor de la CYP2D6. El efecto de los medicamentos coadministrados sobre las exposiciones plasmáticas a Upadacitinib se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1. 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	Relación (IC 90 %)[a]	
		$C_{máx}$	AUC
Metotrexato	10 a 25 mg/semana	0.97 (0.86-1.09)	0.99 (0.93-1.06)
Inhibidor potente de Ketoconazol	400 mg una vez al día QD x 6 días	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)
Inductor potente de Rifampicina	600 mg una vez al día x 9 días	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)
Inhibidor de OATP1B Rifampicina	Dosis única de 600 mg	1.14 (1.02-1.28)	1.07 (1.01-1.14)

CI: Intervalo de Confianza
* La relación entre C_{max} y AUC compara la co-administración de la medicación con Upadacitinib versus la administración de Upadacitinib solo

No se espera que las medicaciones que modifican el pH (por ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) afecten la exposición plasmática a upadacitinib según las evaluaciones in vitro y los análisis farmacocinéticos de la población. El fenotipo metabólico CYP2D6 no tuvo efecto sobre la farmacocinética de upadacitinib (según los análisis farmacocinéticos de la población), lo que indica que los inhibidores de CYP2D6 no tienen un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones a upadacitinib.

Riesgo de que upadacitinib influya en la farmacocinética de otras drogas

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

Los estudios clínicos indican que upadacitinib no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de las drogas coadministradas.

En la Tabla 2 se proporciona un resumen de los resultados de los estudios clínicos que evaluaron el efecto de upadacitinib sobre otros medicamentos.

Tabla 2. Cambio en la farmacocinética por la coadministración de drogas o marcadores in vivo de actividad del CYP en presencia de upadacitinib

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

Medicamento administrado de manera concomitante	Régimen de dosis múltiples de Upadacitinib	Relación (IC 90 %)[a]	
		$C_{máx}$	AUC
Metotrexato	6 mg a 24 mg BID[b]	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)
Sustrato sensible CYP1A2: Cafeína	30 mg QD[c]	1.13 (1.05-1.22)	1.22 (1.15-1.29)
Sustrato sensible CYP3A: Midazolam	30 mg QD[c]	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)
Sustrato sensible CYP2D6: Dextrometorfán	30 mg QD[c]	1.09 (0.98-1.21)	1.07 (0.95-1.22)
Sustrato sensible CYP2C9: S-Warfarina	30 mg QD[c]	1.07 (1.02-1.11)	1.11 (1.07-1.15)
Marcador sensible CYP2C19 : Relación metabólica de 5-OH omeprazol a omeprazol	30 mg QD[c]	-----	1.09 (1.00-1.19)
Sustrato CYP2B6: Bupropion	30 mg QD[c]	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
Rosuvastatina	30 mg QD[c]	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
Atorvastatina	30 mg QD[c]	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
Etinilestradiol	30 mg QD[c]	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
Levonorgestrel	30 mg QD[c]	0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)

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.
[b] Formulación de liberación inmediata
[c] Formulación de liberación sostenida

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARD sintéticos convencionales.

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/mm3o 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 anormalidades de laboratorio como se describe en la Tabla 3

Tabla 3: Interrupciones de dosis recomendadas para anormalidades de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm^3 y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm^3 y se puede reiniciar una vez que el ALC 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

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

	encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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]. 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.

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

Se observaron tumores malignos en estudios clínicos de RINVOQ [ver Reacciones adversas]. Considerar los riesgos y beneficios del

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con tumores conocidos que no sean un cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o cuando se considere continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan un tumor.

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.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos con RINVOQ, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoidea estaban recibiendo terapia de fondo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

RINVOQ debe usarse con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis o que ingieren AINEs). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de nueva aparición deben ser evaluados de inmediato para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Parámetros de laboratorio

Neutropenia

El tratamiento con RINVOQ se asoció con una mayor incidencia de neutropenia (ANC inferior a 1000 células/mm3).

Evaluar los recuentos de neutrófilos al inicio del estudio y posteriormente de acuerdo con el tratamiento de rutina del paciente. Evitar el inicio o la interrupción del tratamiento con RINVOQ en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (esto es, ANC inferior a 1000 células/mm3) [ver Posología – Forma de Administración]..

Linfopenia

En estudios clínicos con RINVOQ se informaron ALC inferiores a 500 células/mm3 .

Evaluar los recuentos de linfocitos al inicio del estudio y posteriormente de acuerdo con el tratamiento de rutina del paciente. Evitar el inicio o la interrupción del tratamiento con RINVOQ en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (esto es, menos de 500 células/mm3) [ver Posología – Forma de Administración].

Anemia

En los estudios clínicos con RINVOQ se informaron disminuciones en los niveles de hemoglobina a menos de 8 g/dl.

Evaluar la hemoglobina al inicio y después de acuerdo con el tratamiento de rutina del paciente. Evitar el inicio o la interrupción del tratamiento con RINVOQ en pacientes con un nivel bajo de hemoglobina (esto es, menos de 8 g/dl) [ver Posología – Forma de Administración]

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.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

Toxicidad embriofetal

Según los hallazgos en estudios con animales, RINVOQ puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de upadacitinib a ratas y conejos durante la organogénesis causó aumentos en las malformaciones fetales. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RINVOQ y durante las 4 semanas posteriores a la finalización de la terapia [ver Uso en poblaciones específicas].

Vacunación

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.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del rotulado:

- Infecciones serias [ver Advertencias y precauciones]
- Tumores [ver Advertencias y precauciones]
- Trombosis [ver Advertencias y precauciones]
- Perforaciones gastrointestinales [ver Advertencias y precauciones]
- Parámetros de laboratorio [ver Advertencias y precauciones]

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 3833 pacientes con artritis reumatoidea fueron tratados con upadacitinib en los estudios clínicos de fase 3 de los cuales 2806 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Los pacientes pueden avanzar o cambiar de placebo a RINVOQ 15 mg, o ser rescatado con RINVOQ de un comparador de activo o placebo desde la semana 12, según el diseño del estudio.

Un total de 2630 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1860 estuvieron expuestos durante al menos un año. En los estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-V, 1213 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 986 pacientes estuvieron expuestos durante al menos un año y 1203 pacientes recibieron al menos 1 dosis de 30 mg de upadacitinib, de los cuales 946 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en ≥1 % de los pacientes con artritis reumatoidea tratados con RINVOQ de 15 mg en estudios controlados con placebo-controlados

Reacción adversa	RINVOQ de 15 mg	Placebo
	n=1035 (%)	n=1042 (%)
Infección de las vías respiratorias superiores (URTI)*	13.5	9.5
Náuseas	3.5	2.2
Tos	2.2	1.0
Pirexia	1.2	0

*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

Otras reacciones adversas informadas en menos del 1% de los pacientes en el grupo de RINVOQ 15 mg y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 12 incluyeron neumonía, herpes zóster, herpes simple (incluye herpes oral) y candidiasis oral.

Se presentan cuatro conjuntos de datos integrados en la sección específica de reacción adversas:

Estudios placebo-controlados: Los estudios RA-III, RA-IV y RA-V se integraron para representar la seguridad durante 12/14 semanas para placebo (n=1042) y RINVOQ 15 mg (n=1035). Los estudios RA-III y RA-V se integraron para representar la seguridad durante 12 semanas para placebo (n=390), RINVOQ 15 mg (n=385), upadacitinib 30 mg (n=384). El estudio RA-IV no incluyó la dosis de 30 mg y, por lo tanto, los datos de seguridad para upadacitinib 30 mg solo se pueden comparar con las tasas de placebo y RINVOQ 15 mg de los estudios agrupados de RA-III y RA-V.

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

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Los estudios RA-I, II, III y V se integraron para representar la seguridad a largo plazo de RINVOQ 15 mg (n=1213) y upadacitinib 30 mg (n=1203).

Las tasas de incidencia ajustadas a la exposición se ajustaron por estudio para todos los eventos adversos informados en esta sección.

Reacciones adversas específicas

Infecciones:

Estudios placebo-controlados: En RA-III, RA-IV y RA-V se informaron infecciones en 218 pacientes (95,7 cada 100 pacientes/año) tratados con placebo y 284 pacientes (127,8 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se informaron infecciones en 99 pacientes (136,5 cada 100 pacientes/año) tratados con placebo, 118 pacientes (164,5 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 126 pacientes (180,3 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Estudios MTX-controlados: Se informaron infecciones en 127 pacientes (119,5 cada 100 pacientes/año) tratados con monoterapia con MTX, 104 pacientes (91,8 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg en monoterapia y 128 pacientes (115,1 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg en monoterapia.

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Se informaron infecciones en 615 pacientes (83,8 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 674 pacientes (99,7 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Infecciones serias

Estudios placebo-controlados: En RA-III, RA-IV y RA-V se informaron infecciones serias en 6 pacientes (2,3 cada 100 pacientes/año) tratados con placebo y 12 pacientes (4,6 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se informaron infecciones serias en 1 paciente (1,2 cada 100 pacientes/año) tratado con placebo, 2 pacientes (2,3 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 7 pacientes (8,2 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Estudios MTX-controlados: Se informaron infecciones serias en 2 pacientes (1,6 cada 100 pacientes/año) tratados con monoterapia con MTX, 3 pacientes (2,4 cada 100 pacientes/año) tratados con monoterapia con RINVOQ 15 mg y 8 pacientes (6,4 cada 100 pacientes/año) tratados con monoterapia de upadacitinib 30 mg.

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Se informaron infecciones en 38 pacientes (3,5 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 59 pacientes (5,6 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Las infecciones serias más frecuentes fueron neumonía y celulitis.

Tuberculosis

Estudios placebo-controlados y estudios MTX-controlados: En el período placebo-controlado no se informaron casos activos de tuberculosis en los grupos placebo, RINVOQ 15 mg y upadacitinib 30 mg. En el período MTX-controlado no se informaron casos activos de tuberculosis en los grupos de monoterapia con MTX, monoterapia con RINVOQ 15 mg y monoterapia con upadacitinib 30 mg.

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Se informó tuberculosis activa para 2 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg. Se informaron casos de tuberculosis extrapulmonar.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

Estudios placebo-controlados: En RA-III, RA-IV y RA-V se informaron infecciones oportunistas en 3 pacientes (1,2 cada 100 pacientes/año) tratados con placebo y 5 pacientes (1,9 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se informaron infecciones oportunistas en 1 paciente (1,2 cada 100 pacientes/año) tratado con placebo, 2 pacientes (2,3 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 6 pacientes (7,1 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Estudios MTX-controlados: Se informaron infecciones oportunistas en 1 paciente (0,8 cada 100 pacientes/año) tratado con monoterapia con MTX, 0 pacientes tratados con monoterapia con RINVOQ 15 mg, y 4 pacientes (3,2 cada 100 pacientes/año) tratados con 30 mg de upadacitinib en monoterapia.

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Se informaron infecciones oportunistas en 7 pacientes (0,6 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 15 pacientes (1,4 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Tumores

Estudios placebo-controlados: En RA-III, RA-IV y RA-V, se informaron tumores excluyendo NMSC en 1 paciente (0,4 cada 100 pacientes/año) tratado con placebo y 1 paciente (0,4 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg. En RA-III y RA-V se informaron tumores excluyendo NMSC en 0 pacientes tratados con placebo, 1 paciente (1,1 cada 100 pacientes/año) tratado con RINVOQ 15 mg y 3 pacientes (3,5 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Estudios MTX-controlados: Se informaron tumores excluyendo NMSC en 1 paciente (0,8 cada 100 pacientes/año) tratado con monoterapia con MTX, 3 pacientes (2,4 cada 100 pacientes/año) tratados con monoterapia con RINVOQ 15 mg y 0 pacientes tratados con monoterapia con upadacitinib 30 mg.

Conjunto de datos con exposición durante 12 meses: Se informaron tumores excluyendo NMSC en 13 pacientes (1,2 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 14 pacientes (1,3 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Perforaciones gastrointestinales

Estudios placebo-controlados: No se informaron perforaciones gastrointestinales (según la revisión médica) en pacientes tratados con placebo, RINVOQ 15 mg y upadacitinib 30 mg.

Estudios MTX-controlados: No se informaron casos de perforaciones gastrointestinales en el grupo de MTX y RINVOQ 15 mg durante 12/14 semanas. Se observaron dos casos de perforaciones gastrointestinales en el grupo de upadacitinib 30 mg.

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

Trombosis

Estudios placebo-controlados: En RA-IV se observó trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en 1 paciente tratado con placebo y 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg. En RA-V se observó trombosis venosa en 1 paciente tratado con RINVOQ 15 mg. No se observaron casos de trombosis venosa informados en RA-III. No se observaron casos de trombosis arterial durante las 12/14 semanas.

Estudios MTX-controlados: En RA-II se observó trombosis venosa en 0 pacientes tratados con monoterapia con MTX, 1 paciente tratado con monoterapia con RINVOQ 15 mg y 0 pacientes tratados con monoterapia con upadacitinib 30 mg hasta la semana 14. En RA-II no se observaron casos de trombosis arterial durante 12/14 semanas. En RA-I se observó trombosis venosa en 1 paciente tratado con MTX, 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg hasta la semana 24. En RA-I se observó trombosis arterial en 1 paciente tratado con upadacitinib 30 mg hasta la semana 24.

Conjunto de datos con 12 meses de exposición: Se informaron eventos de trombosis venosa en 5 pacientes (0,5 cada 100 pacientes/año) tratados con RINVOQ 15 mg y 4 pacientes (0,4 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg. Se informaron eventos de trombosis arterial en 0 pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y 2 pacientes (0,2 cada 100 pacientes/año) tratados con upadacitinib 30 mg.

Anormalidades de laboratorio

Aumento de transaminasas hepáticas

En estudios 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. En RA-III y RA-V, se observaron aumentos de ALT y AST ≥ 3 x 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.

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

En estudios MTX-controlados durante hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos de ALT y AST ≥ 3 x 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. Los aumentos en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la semana 8 y se mantuvieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, durante un máximo de 12/14 semanas, a continuación, se resumen los cambios desde el estado basal en los parámetros lipídicos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y upadacitinib 30 mg, respectivamente:

- El colesterol LDL medio aumentó en 14,81 mg/dl y 17,17 mg/dl.
- El colesterol HDL medio aumentó en 8,16 mg/dl y 9,01 mg/dl.
- La relación media LDL/HDL se mantuvo estable.
- Los triglicéridos medios aumentaron en 13,55 mg/dl y 14,44 mg/dl.

Aumento de creatinfosfoquinasa

En estudios 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 x 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 x ULN fueron transitorios y no requirieron la discontinuación del tratamiento. En RA-III y RA-V se observaron aumentos de CPK > 5 x ULN en 0,3% de pacientes tratados con placebo, 1,6% de pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y ninguno en pacientes tratados con upadacitinib 30 mg.

Neutropenia

En estudios 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 1000 células/mm3 en al menos una medición en 1,1% y < 0,1% de pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En RA-III y RA-V, se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm3 en al menos una medición en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo, el 1,3% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg y el 2,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC menor a 500 células/mm3.

Linfopenia

En estudios 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 estudios 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores potentes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el ketoconazol) [ver Farmacología clínica]. RINVOQ debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Inductores potentes de la CYP3A4

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

La exposición a upadacitinib disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina), lo que puede conducir a un efecto terapéutico reducido de RINVOQ [ver Farmacología clínica]. No se recomienda la coadministración de RINVOQ con inductores potentes de la CYP3A4.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos limitados en humanos sobre el uso de RINVOQ en mujeres embarazadas no son suficientes para evaluar un riesgo asociado al medicamento para defectos de nacimiento o abortos espontáneos importantes. Según estudios en animales, upadacitinib tiene el potencial de afectar negativamente al feto en desarrollo.

En estudios de desarrollo embriofetal en animales, la administración oral de upadacitinib a ratas y conejas preñadas con exposiciones iguales o mayores a aproximadamente 1,6 y 15 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD), respectivamente, dio como resultado aumentos relacionados con la dosis en malformaciones esqueléticas (solo en ratas), una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares (solo en conejos), una mayor pérdida post-implantación (solo en conejos) y una disminución del peso corporal fetal en ratas y conejos. No se observó toxicidad de desarrollo en ratas preñadas y conejos tratados con upadacitinib oral durante la organogénesis a aproximadamente 0,3 y 2 veces la exposición a la MRHD. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas hembra preñadas, la administración oral de upadacitinib a exposiciones aproximadamente 3 veces mayores que la MRHD no produjo toxicidad materna o de desarrollo.

Se desconocen los riesgos de fondo estimados de defectos de nacimiento y abortos espontáneos importantes para la(s) población(es) indicada(s). Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos importantes es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que una mayor actividad de la enfermedad está asociada al riesgo de desarrollar resultados adversos de embarazo en mujeres con artritis reumatoidea. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

Datos

Datos de animales

En un estudio de desarrollo embriofetal oral, las ratas preñadas recibieron upadacitinib a dosis de 5, 25 y 75 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde el día 6 al 17 de gestación. Upadacitinib fue teratogénico (malformaciones esqueléticas que consistieron en húmero deforme y escápula doblada) a exposiciones iguales o mayores a aproximadamente 1,7 veces la MRHD (en una base ABC a dosis orales maternas de 5 mg/kg/día y mayores). Se observaron malformaciones esqueléticas adicionales (extremidades anteriores/posteriores dobladas y defectos en costillas/vértebras) y disminución de los pesos corporales fetales en ausencia de toxicidad materna en una exposición de aproximadamente 84 veces la MRHD (en base ABC a una dosis oral materna de 75 mg/kg/día).

En un segundo estudio de desarrollo embriofetal oral, las ratas preñadas recibieron upadacitinib a dosis de 1,5 y 4 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde el día 6 al 17 de gestación. Upadacitinib fue teratogénico (malformaciones esqueléticas que incluyeron húmero y escápula doblados) a exposiciones aproximadamente 1,6 veces la MRHD (en una base ABC a dosis orales maternas de 4 mg/kg/día). No se observó toxicidad de desarrollo en ratas con una exposición de aproximadamente 0,3 veces la MRHD (en una base ABC a una dosis oral materna de 1,5 mg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embriofetal oral, conejas preñadas recibieron upadacitinib a dosis de 2,5, 10 y 25 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde el día de gestación 7 a 19.

Se observó embrioletalidad, disminución de los pesos corporales fetales y malformaciones cardiovasculares en presencia de toxicidad materna a una exposición de aproximadamente 15 veces la MRHD (en una base ABC a una dosis oral materna de 25 mg/kg/día). La embriolethalidad consistió en un aumento de la pérdida post-implantación que se debió a incidencias elevadas de reabsorciones totales y tempranas. No se observó toxicidad de desarrollo en conejos a una exposición de aproximadamente 2 veces la MRHD (en una base ABC a una dosis oral materna de 10 mg/kg/día).

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

En un estudio de desarrollo oral pre y postnatal, las ratas hembra preñadas recibieron upadacitinib a dosis de 2,5, 5 y 10 mg/kg/día desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20. No se observó toxicidad materna o de desarrollo en ninguna de las madres o crías, respectivamente, a una exposición de aproximadamente 3 veces la MRHD (en una base ABC a una dosis oral materna de 10 mg/kg/día).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de upadacitinib en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de upadacitinib en la leche. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que la droga esté presente en la leche materna humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, informar a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con upadacitinib y durante 6 días (aproximadamente 10 vidas medias) después de la última dosis.

Datos

Datos en animales

Se administró una dosis oral única de 10 mg/kg de upadacitinib radiomarcado a ratas Sprague-Dawley hembra lactantes en los días 7-8 posparto. La exposición a la droga fue aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno según los valores de AUC_{0-t}. Aproximadamente el 97% del material relacionado con las drogas en la leche era droga madre.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de comenzar el tratamiento con RINVOQ [ver Uso en poblaciones específicas].

Anticoncepción

Mujeres

Según estudios en animales, upadacitinib puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver Uso en poblaciones específicas]. Aconsejar a las pacientes con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RINVOQ y durante 4 semanas después de la dosis final.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoidea tenían 65 años o más, incluidos 146 pacientes de 75 años o más. No se observaron diferencias en la efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de eventos adversos generales en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o seria. El uso de RINVOQ no se ha estudiado en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal [ver Farmacología clínica].

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) [ver ver Posología – Forma de Administración y Farmacología clínica].

SOBREDOSIS

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

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

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.

PRESENTACION.

Un frasco con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

CONSERVACION

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° .....

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

Fecha de última revisión: Agosto 2019 - Aprobado por Disposición

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

FERRARI Nicolas
CUIL 20329978525

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

USPI v.1.0 –

PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA)

RINVOQ

UPADACITINB 15 mg

30 Comprimidos recubiertos de liberación prolongada - Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Upadacitinib 15 mg (como Upadacitinib Hemihidrato 15.4 mg). Excipientes, c.s.

Almacenar en su envase original protegido de la humedad.

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.

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

Conservar desde 2° hasta 25° C.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por AbbVie Ireland NL B.V., Manorhamilton Road, Sligo, Irlanda

Acondicionado por AbbVie Inc., 1 N Waukegan Rd., North Chicago, IL 60064 Estados Unidos.

Lote:

Vencimiento:

Fabricación:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

BLANC María Alejandra
CUIL 27180934540

Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

anmat

FERRARI Nicolas
CUIL 20329978525

Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

abbvie

USPI v.1.0 –

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

RINVOQ

UPADACITINB 15 mg

30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada – Venta Bajo Receta Archivada

Uso Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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.

POSOLOGÍA E INDICACIÓN: Según prescripción médica, ver prospecto adjunto.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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.

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

Conservar desde 2° hasta 25° C.

Almacenar en su envase original protegido de la humedad.

Elaborado por AbbVie Ireland NL B.V., Manorhamilton Road, Sligo, Irlanda

Acondicionado por AbbVie Inc., 1 N Waukegan Rd., North Chicago, IL 60064 Estados Unidos.

CÓDIGO DE BARRAS: 8054083018706

Lote:

Vencimiento:

Fabricación:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
BLANC María Alejandra
CUIL 27180934540
Dra. María Alejandra Blanc
Directora Tecnica
AbbVie SA

anmat
FERRARI Nicolas
CUIL 20329978525
Dr Nicolas Ferrari
Apoderado
AbbVie SA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

7 de enero de 2020

DISPOSICIÓN N° 10475

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59139

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000265-19-9

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
UPADACITINIB 15 mg COMO UPADACITINIB HEMIHIDRATO 15,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	659539

SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

anmat

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 10475

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59139

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ABBVIE S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7449

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RINVOQ

Nombre Genérico (IFA/s): UPADACITINIB

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
UPADACITINIB 15 mg COMO UPADACITINIB HEMIHIDRATO 15,4 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 162,4 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2208 96 mg NÚCLEO 1
MANITOL 100,6 mg NÚCLEO 1
ACIDO TARTARICO 96 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 2,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 6,53 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 3,3 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,42 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,92 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI Nº77499) 0,16 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,08 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Contenido por envase secundario: UN FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR EN SU ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Inhibidor de Janus Kinasa (JAK)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE IRELAND NL B.V.	MANORHAMILTON ROAD		IRLANDA (IRLANDA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE INC.,	1 N. WAUKEGAN ROAD, NORTH CHICAGO, IL		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE INC.,	1 N. WAUKEGAN ROAD, NORTH CHICAGO, IL		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANDREANI LOGISTICA S.A	RUTA 9 KM 37.5 COLECTORA ESTE DE RUTA PANAMERICANA N°36671,BENAVIDEZ, PARTIDO DE TIGRE. PROVINCIA DE BUENOS AIRES.	BENAVIDEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: IRLANDA (IRLANDA)

País de origen: IRLANDA (IRLANDA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000265-19-9

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-