abbvie

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.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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.-

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.

Enfermedad de Crohn

RINVOQ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a un agente biológico.

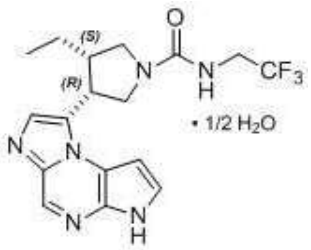
DESCRIPCIÓN

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 $C_{17}H_{19}F_3N_6O$ •½ 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 enfermedad inflamatoria intestinal. 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 las enfermedades intestinales inflamatorias.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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

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.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

Insuficiencia renal:

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.-

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 m^2), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m^2) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m^2), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. La $C_{máx}$ 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 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).

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-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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.-

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.
Enfermedad de Crohn
Inducción
La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. Para los pacientes que no han logrado un beneficio terapéutico adecuado después de la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar una inducción prolongada durante 12 semanas adicionales con una dosis de 30 mg una vez al día. Para estos pacientes, upadacitinib debe suspenderse si no hay evidencia de beneficio terapéutico pasadas 24 semanas de tratamiento.
Mantenimiento
La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día según la presentación individual del paciente:
• Se recomienda una dosis de 15 mg para pacientes con mayor riesgo de VTE, MACE y tumores.
• Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga elevada de enfermedad que no tienen un mayor riesgo de VTE, MACE y tumores o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con 15 mg una vez al día.
• Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.
Para pacientes de 65 años y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.
En pacientes que han respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides pueden reducirse y/o discontinuarse de acuerdo con el tratamiento estándar.
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 x 10^9células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea <1 x 10^9células/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/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 1

Tabla *1:* Interrupciones de dosis recomendadas para anormalidades de laboratorio

Prueba Analítica	Acción	Guía de Seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es <1 x 10^9células/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 x 10^9células/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.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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

Prueba Analítica	Acción	Guía de Seguimiento
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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Upadacitinib solo debe usarse si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles en pacientes:
- de 65 años y mayores.
- pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como fumadores actuales o fumadores durante mucho tiempo en el pasado).
- pacientes con factores de riesgo de tumores (por ejemplo, tumor actual o antecedentes de tumores)

Uso en pacientes de 65 años y mayores.

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, tumores, infecciones graves y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años y mayores, como se observó en un gran estudio aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa [JAK]), upadacitinib solo debe administrarse en estos pacientes si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para el uso prolongado en esta población de pacientes es 15 mg una vez al día.

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.

Se observó una mayor tasa de infecciones graves con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

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.

IF-2023-45162304-APN-DERM#ANMAT

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

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.-

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:

Se han informado linfomas y otros tumores en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluyendo a upadacitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado comparativo con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de tumores, especialmente de cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se observó una mayor tasa de tumores con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actuales o que fueron fumadores durante mucho tiempo en el pasado, o con otros factores de riesgo de tumores (por ej., tumores actuales o antecedentes de tumores), upadacitinib solo debe usarse si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

Cáncer de piel no melanoma: Se han informado NMSCs en pacientes tratados con RINVOQ. Se observó una mayor tasa de NMSC con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel para pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (TEP) en ensayos clínicos para upadacitinib.

En un estudio a gran escala aleatorizado comparativo con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa dependiente de la dosis de VTE, incluyendo TVP y TEP, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de tumores, solo se debe utilizar upadacitinib si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo conocidos de VTE distintos de los factores de riesgo cardiovasculares o de tumores, se debe utilizar upadacitinib con precaución. Los factores de riesgo de VTE distintos de los factores de riesgo cardiovasculares o de tumores incluyen VTE previo, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal y trastorno de la coagulación hereditario. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para evaluar los cambios en el riesgo de VTE. Evaluar de inmediato a los pacientes con signos y síntomas de VTE y suspender upadacitinib en pacientes con sospecha de VTE, independientemente de la dosis.

Anomalías hematológicas

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10^9 células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) <0,5 x 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 x 10^9 células/l, RAL <0,5 x 10^9 células/l o una hemoglobina <8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Perforaciones gastrointestinales:

Se han informado eventos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y por medio de fuentes de poscomercialización.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

Upadacitinib debe usarse con precaución en pacientes que pueden estar en riesgo de perforación gastrointestinal (por ej., pacientes con

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.-

enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que están tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ((NSAIDs), corticosteroides u opioides).
Los pacientes con enfermedad de Crohn activa tienen un mayor riesgo de desarrollar perforación intestinal. Los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales de nueva aparición deben ser evaluados de inmediato para la identificación temprana de diverticulitis o para prevenir la perforación gastrointestinal.
Eventos adversos cardíacos mayores
Se observaron eventos de MACE en estudios clínicos de upadacitinib.
En un estudio a gran escala aleatorizado comparativo con tratamiento activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definida como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF.
Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que son fumadores actuales o han sido fumadores durante mucho tiempo en el pasado y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo debe usarse si no hay alternativas de tratamiento adecuadas disponibles.

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 las enzimas hepáticas 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.

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 creatinfosfoquinasa 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 (≥2 % de 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 %).
En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥3% de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9%), pirexia (8,7%), aumento en sangre de la CPK (7,6%), anemia (7,4%), cefalea (6,6%), acné (6,3%), herpes zoster (6.1%), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), hipercolesterolemia (4,0%), bronquitis (3,9%), aspartato aminotransferasa (AST O TGO) elevada (3,9%), fatiga (3,9%), foliculitis (3,6%), alanina amino transferasa (ALT o TGP) elevada (3,5%), herpes simple (3,2%) y gripe (3,2%).

IF-2023-45182304-APN-DERM#ANMAT

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.-

Las reacciones adversas graves más comunes fueron infecciones graves.
El perfil de seguridad de upadacitinib con el tratamiento a largo plazo fue generalmente similar al perfil de seguridad durante el período controlado con placebo en todas las indicaciones.

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 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), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (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 Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma[f]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Neutropenia Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria[c,g]	Reacciones de hipersensibilidad graves[a,e]
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	Perforación gastrointestinal[i]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné[c,d, g]	Erupción[a]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fátiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK sanguínea Aumento de la ALT [b] Aumento de la AST[b] Aumento de Peso [g]	

[a]Presentadas de forma agregada.
[b]En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes.
[c]En los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente.
[d] En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo.
[e] Reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema
[f] La mayoría de los eventos se informaron como carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de piel
[g] En la enfermedad de Crohn, se registró mayor frecuencia para el acné, y poco frecuente para la urticaria y el aumento de peso.
[h] La neumonía fue frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en otras indicaciones.
[i] La frecuencia se basa en los ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn.

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 compara-

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT
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.-

ción 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 ≥ 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.

En ensayos 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**.** 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 ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

• Colesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

• Colesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

• Triglicéridos ≥ 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 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. 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 x 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 x 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/mm^3 en al menos una medición en 0,9% y 0,7%

IF-2023-49182204-APN-DERM#ANMAT

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.-

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/mm^3 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 (≥ 3 x LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK (> 5 x LSN) y la neutropenia (RAN < 1 x 10^9células/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

IF-2023-45162304-APN-DERM#ANMAT

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.-

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 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 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 (≥ 3 x LSN), los valores de CPK (> 5 x LSN) y neutropenia (RAN < 1 x 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 x 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 x 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 RAL < 0,5 x 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 ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

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.-

Enfermedad de Crohn

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido para upadacitinib.

Infecciones graves

En los estudios de inducción placebo-controlados, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de 45 mg de upadacitinib y en el grupo placebo fue de 1,9% y 1,7%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de 15 mg y 30 mg de upadacitinib fue del 3,2% y 5,7%, respectivamente, en comparación con el 4,5% en el grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 eventos por 100 años-paciente, respectivamente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales.

Perforaciones gastrointestinales

Durante el período placebo-controlado en los estudios clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%).

En el período controlado con placebo a largo plazo, se informó perforación gastrointestinal en 1 paciente en cada grupo, 1 tratado con placebo (0,7 cada 100 pacientes/año), 1 en el grupo de Upadacitinib 15 mg (0,4 cada 100 pacientes/año) y uno en Upadacitinib 30 mg (0,4 cada 100 pacientes/año). Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 30 mg de rescate (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 cada 100 años-paciente) durante el tratamiento a largo plazo.

Anormalidades de laboratorio

En los estudios clínicos de inducción y mantenimiento, los cambios de laboratorio en ALT incrementada y/o AST incrementada (≥ 3 x ULN), valores de CPK (> 5 x ULN), neutropenia (ANC < 1 x 10^9 células/l) y parámetros de lípidos asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron generalmente similares a los observados en los estudios clínicos de enfermedad reumatológica, dermatitis atópica y colitis ulcerosa. 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 placebo-controlados de hasta 12 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 0,5 x 10^9 células/l en al menos una medición en el 2,2% y el 2,0% de los pacientes en los grupos upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento placebo-controlado, durante un máximo de 52 semanas, se produjeron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 0,5 x 10^9 células/l en al menos una medición en el 4,6%, 5,2% y 1,8% de los pacientes en los grupos upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ALC < 0,5 x 10^9 células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios particulares en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

En los estudios de inducción controlados con placebo de hasta 12 semanas, se produjeron disminuciones en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 2,7% y el 1,4% de los pacientes en los grupos upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento placebo-controlado, durante un máximo de 52 semanas, se produjeron disminuciones en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 1,4%, 4,4% y 2,8% de los pacientes en los grupos upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a Hb < 8 g/dl (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios particulares en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

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.

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.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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

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 $C_{máx}$ 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 o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, 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. 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 Cmáx 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 inhibidor 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

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.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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.-

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 y enfermedad de Crohn

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, 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 y enfermedad de Crohn	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, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn 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 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 tratamiento sintomático.

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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

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.-

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 marzo 2023

CCDS V16.0

IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

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.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-49182304-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 2 de Mayo de 2023

Referencia: EX-2023-41081807 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.02 16:08:07 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.02 16:08:08 -03:00