

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de liberación prolongada de forma oblonga y biconvexos, de 14 x 8 mm, de color morado, grabados con “a15” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES. RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondilitis anquilosante

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

4.2 Posología y 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

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

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea < 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea < 1.000 células/mm³ o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dl (ver secciones 4.4 y 4.8).

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1 Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es < 1.000 células/mm ³ y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es < 500 células/mm ³ 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	
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	
		12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de 65 años o más. Los datos en pacientes de 75 años o más son limitados.

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 (ver sección 5.2). Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) (ver sección 5.2). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

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.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Medicamentos inmunosupresores

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

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis (ver sección 4.8). Se han notificado casos de meningitis bacteriana en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas.

Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

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

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis.

Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto.

Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej. herpes zóster) (ver sección 4.8). Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Neoplasias malignas

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

Se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos de upadacitinib. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con upadacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con

una neoplasia maligna conocida distinta a un cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con upadacitinib en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se recomienda el análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y una hemoglobina < 8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente (ver sección 4.2).

Riesgo cardiovascular

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

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad (ver guía de seguimiento en la sección 4.2).

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluyendo upadacitinib. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de TVP/EP. Los factores de riesgo que se deben tener en cuenta para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, pacientes sometidos a cirugía mayor, e inmovilización prolongada. Si se presentan manifestaciones clínicas de TVP/EP, se debe discontinuar el tratamiento con upadacitinib y los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y administrarles el tratamiento adecuado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y claritromicina). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Se deben estudiar las alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 si se utilizan a largo plazo.

Administración concomitante con inductores del 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 $C_{\text{máx}}$ 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 (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg de upadacitinib (una dosis que duplica la dosis recomendada de upadacitinib) a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato farmacológico sensible del CYP3A) (reducción del 26% en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a ortohidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A 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 CYP2D6.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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.

Embarazo

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 (ver sección 5.3). 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 utero*.

Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

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 (ver sección 5.3).

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.

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 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de upadacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, náuseas, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea (CPK) y tos. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) ^a	Bronquitis ^b Herpes zóster Herpes simple ^c	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK sanguínea Aumento de la ALT Aumento de la AST Aumento de peso	
^a Incluye infección del tracto respiratorio superior, sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior causado por virus. ^b Incluye bronquitis, bronquitis vírica, bronquitis bacteriana y traqueobronquitis. ^c Incluye herpes simple y herpes oral.			

Artritis reumatoide

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios 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 estudios controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 (2.630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 paciente-años.

En estudios 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 estudios 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 estudios 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.

Hubo una tasa superior de infecciones graves en los pacientes de ≥ 75 años de edad, aunque los datos son limitados.

Las frecuencias de RAMs por infección correspondiente a upadacitinib en comparación con placebo fueron: IRVA (13,5% vs 9,5%), neumonía (0,5% vs 0,3%), herpes zóster (0,7% vs 0,2%), herpes simple (0,8% vs 0,5%) y candidiasis oral (0,4% vs $<0,1\%$). La mayoría de acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios 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 estudios 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 estudios de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 paciente-años.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los estudios controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST ≥ 3 x LSN en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de lípidos

El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y 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 estudios controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

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

Creatina fosfoquinasa

En estudios controlados con placebo con FAMEs de base, de hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de CPK. Se notificó un aumento de la CPK de > 5 x el límite superior normal (LSN) en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de elevaciones >5 x el LSN fueron transitorias y no requirieron la suspensión 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 los estudios controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de 1.000 células/mm³ en al menos una medición en el 1,1% y < 0,1% de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN < 1.000 células/mm³ (ver sección 4.2). 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.

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. Se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg (1,3% y 3,9%, respectivamente) en comparación con placebo (0,3% y 2,7%, respectivamente). Se observó una tasa de infecciones graves más alta (2,6 acontecimientos por 100 paciente-años y 1,3 acontecimientos por 100 paciente-años, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia. Hubo una tasa más alta de infecciones graves en los pacientes de ≥ 65 años de edad, aunque los datos son limitados.

Espondilitis anquilosante

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

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los estudios clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, código ATC: L04AA44

Mecanismo de acción

Las Janus quinasas (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 JAKs 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.

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las JAK. 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.

Efectos farmacodinámicos

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

En voluntarios sanos, la administración de upadacitinib (formulación de liberación inmediata) se tradujo en una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 (JAK1/JAK2) y de STAT5 por IL-7 (JAK1/JAK3) en la sangre. La inhibición máxima se observó 1 hora después de la administración y volvió prácticamente al valor inicial al final del intervalo de administración.

Linfocitos

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció con un pequeño y transitorio incremento del RAL medio con respecto al valor basal hasta la semana 36, que gradualmente volvió al nivel basal, o a un valor cercano, con la continuación del tratamiento.

PCR de alta sensibilidad

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con upadacitinib se asoció con reducciones con respecto al valor basal en los niveles medios de PCR de alta sensibilidad ya en la semana 1, que se mantuvieron con la continuación del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluó en cinco estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave y que cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 (ver Tabla 3). Los pacientes de 18 años o más fueron aptos para participar. Se requería la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas y signos de inflamación sistémica en función del aumento de la PCR de alta sensibilidad en el estado basal. Todos los estudios incluyeron extensiones a largo plazo de hasta 5 años.

El análisis principal para cada uno de estos estudios incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio, y se utilizó la imputación de los no respondedores para los criterios de valoración cualitativos.

En todos los estudios de fase 3, la eficacia observada con upadacitinib 15 mg una vez al día fue similar, por lo general, a la observada con upadacitinib 30 mg una vez al día.

Tabla 3. Resumen de los Ensayos Clínicos

Nombre del estudio	Población (n)	Grupos de tratamiento	Principales medidas de resultados
SELECT-EARLY	Sin tratamiento previo con MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 24 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) • ACR50 • Progresión radiográfica (mTSS) • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 14 • Remisión clínica (DAS28-PCR) • ACR20 • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Rigidez matutina
SELECT-NEXT	RI-FAMEc ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>FAMEc de base</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 • Remisión clínica (DAS28-PCR) • ACR20 • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Baja actividad de la enfermedad (CDAI) • Rigidez matutina • FACIT-F
SELECT-COMPARE	RI-MTX ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>MTX de base</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración principal: remisión clínica (DAS28-PCR) en la semana 12 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) • ACR20 • Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en comparación con adalimumab • Progresión radiográfica (mTSS) • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Baja actividad de la enfermedad (CDAI) • Rigidez matutina • FACIT-F

SELECT-BEYOND	RI- FAMEb ^c (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>FAMEc de base</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración principal: baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) en la semana 12 • ACR20 • Función física (HAQ-DI) • SF-36 PCS
<p>Abreviaturas: ACR20 (o 50) = mejoría $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; PCR = Proteína C-reactiva; DAS28 = índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; mTSS = puntuación total de Sharp modificada; FAMEc= fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional sintético; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; SF-36 PCS = Resumen del componente físico del Cuestionario de Salud (SF-36), CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad, FACIT-F = Evaluación Funcional para el Tratamiento de las Enfermedades Crónicas-Fatiga, RI= paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato, n = número aleatorizado</p> <p>^a Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con MTX ni habían recibido más de 3 dosis de MTX semanales.</p> <p>^b Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX.</p> <p>^c Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a los FAMEc y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEb eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada (< 3 meses) o habían suspendido el FAMEb debido a intolerabilidad.</p> <p>^d Los pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente a MTX y los pacientes con exposición previa, como máximo, a un FAMEb (excepto adalimumab) eran aptos (hasta un 20% del número total de pacientes) si, además, su exposición había sido limitada (< 3 meses) o habían suspendido el FAMEb debido a intolerabilidad.</p> <p>^e Pacientes que tuvieron una respuesta insuficiente o intolerancia a, al menos, un FAMEb.</p>			

Respuesta clínica

Remisión y baja actividad de la enfermedad

En los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzó una baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR $\leq 3,2$) y remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 4). En comparación con adalimumab, en el estudio SELECT-COMPARE se alcanzaron tasas significativamente mayores de baja actividad de la enfermedad en la semana 12. En general, tanto las tasas de baja actividad de la enfermedad como las de remisión clínica fueron consistentes en todas las poblaciones de pacientes, con o sin MTX.

Respuesta ACR

En todos los estudios, más pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 a las 12 semanas en comparación con placebo, MTX o adalimumab (Tabla 4). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las respuestas, observándose las mayores respuestas ACR20 a partir de la semana 1. Se observaron unas tasas de respuesta duraderas (con o sin MTX) y las respuestas ACR20/50/70 se mantuvieron durante al menos 1 año.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR de alta sensibilidad.

Tabla 4. Respuesta y remisión

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-FAMEc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI- FAMEb	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 m g	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-PCR < 2,6 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría ≥ 20% (o ≥ 50% o ≥ 70%) del Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; CDAI = Índice clínico de actividad de la enfermedad; RC = Remisión clínica; PCR= Proteína C-reactiva, DAS28 = Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; RI = paciente con respuesta insuficiente; LDA = Baja actividad de la enfermedad; MTX = metotrexato; PBO = placebo; SDAI = Índice simple de actividad de la enfermedad; UPA= upadacitinib

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e p en comparaciones múltiples ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX

^f p en comparaciones múltiples ≤ 0,01 upadacitinib en comparación con placebo o MTX

^g p nominal ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX

^h p nominal ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con adalimumab

ⁱ p nominal ≤ 0,01 upadacitinib en comparación con adalimumab

^j p nominal < 0,05 upadacitinib en comparación con adalimumab
^k p nominal ≤ 0,01 upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^l p nominal <0,05 upadacitinib en comparación con MTX
Nota: Datos a la Semana 48 procedentes del análisis sobre el Full Analysis Set (FAS) del grupo aleatorizado utilizando la imputación de los no respondedores

Respuesta radiográfica

Se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural articular utilizando la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular, en las semanas 24/26 y la semana 48 en SELECT-EARLY y SELECT-COMPARE.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una inhibición de la progresión del daño estructural articular significativamente mayor en comparación con placebo en combinación con MTX en el estudio SELECT-COMPARE y en monoterapia en comparación con MTX en el SELECT-EARLY (Tabla 5). Los análisis de los índices de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS ≤ 0) fue significativamente mayor con upadacitinib 15 mg en ambos estudios.

Tabla 5. Cambios radiográficos

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT COMPARE RI-MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Índice de Sharp total modificado, cambio medio con respecto al inicio					
Semana 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Semana 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Proporción de pacientes sin progresión radiológica^d					
Semana 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Semana 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9

Abreviaturas: ADA = adalimumab; RI = paciente con respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib
^a Todos los datos sobre el placebo en la semana 48 se extrajeron mediante extrapolación lineal.
^b SELECT-EARLY
^c SELECT-COMPARE
^d Sin progresión definida como cambio en la mTSS ≤ 0
^e p nominal ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^f p en comparaciones múltiples ≤ 0,01 upadacitinib en comparación con placebo o MTX
^g p en comparaciones múltiples ≤ 0,001 upadacitinib en comparación con placebo o MTX

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

El tratamiento con upadacitinib 15 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejoría significativamente mayor en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (ver Tabla 6).

Tabla 6. Cambio medio desde el estado basal en HAQ-DI^{a,b}

Estudio	SELECT EARLY Sin tratamiento previo con MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-FAME ^c		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI-BIO	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Puntuación inicial, media	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Semana 12 ^c / 14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Semana 24 ^e / 26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abreviaturas: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Los datos que se muestran son medias.

^b Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad: 0 = el mejor, 3 = el peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y otras actividades.

^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX

^h p nominal $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo o MTX

ⁱ p nominal $\leq 0,01$ upadacitinib en comparación con adalimumab

En los estudios SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, y SELECT-COMPARE, el tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado una mejoría significativamente mayor en la duración media de la rigidez articular matutina en comparación con placebo o MTX.

En los estudios clínicos, los pacientes tratados con upadacitinib notificaron mejorías significativas en la calidad de vida, mediante el Cuestionario abreviado (36) Cuestionario de Salud (SF-36), el Resumen del Componente Físico comparado con placebo y MTX. Además, los pacientes tratados con upadacitinib notificaron mejorías significativas en la fatiga, medida a través de la escala de Evaluación Funcional del tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT-F), en comparación con placebo.

Artritis psoriásica

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg una vez al día se evaluaron en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes de 18 años o más con artritis psoriásica activa de moderada a grave. Todos los pacientes presentaban artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR, por sus siglas en inglés), al menos 3 articulaciones dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa o antecedentes de psoriasis en placas. En ambos estudios, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12.

SELECT-PsA 1 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 1.705 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME no biológico. Al inicio del estudio,

1.393 pacientes (82%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 1.084 pacientes (64%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 311 pacientes (18%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día, adalimumab, o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día de manera enmascarada. El estudio SELECT-PsA 1 incluía un periodo de extensión a largo plazo de hasta 5 años.

SELECT-PsA 2 fue un ensayo clínico de 24 semanas realizado en 642 pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAME biológico. Al inicio del estudio, 296 pacientes (46%) estaban recibiendo al menos un FAME no biológico de forma concomitante; 222 pacientes (35%) recibieron MTX solo de forma concomitante; y 345 pacientes (54%) estaban en monoterapia. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día o placebo. En la semana 24, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg o 30 mg una vez al día de manera enmascarada. El estudio SELECT-PsA 2 incluía un periodo de extensión a largo plazo de hasta 3 años.

Respuesta clínica

En ambos estudios, una mayor proporción de pacientes estadísticamente significativa tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ACR20 en comparación con placebo en la semana 12 (Tabla 7). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las respuestas observándose las mayores respuestas ACR20 tan pronto como en la semana 2.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg tuvo como resultado mejorías en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas/sensibles a la palpación e inflamadas, evaluaciones globales del paciente y del médico, HAQ-DI, evaluación del dolor, y PCR de alta sensibilidad en comparación con placebo.

En SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg demostró la no inferioridad en comparación con adalimumab en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 12; no obstante, no se pudo demostrar la superioridad frente a adalimumab.

En ambos estudios, se observaron respuestas consistentes tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato en todos los criterios de valoración principales y secundarios.

La eficacia de upadacitinib 15 mg se demostró independientemente de los subgrupos evaluados que incluían IMC inicial, PCR de alta sensibilidad inicial y número previo de FAMES no biológicos (≤ 1 o > 1).

Tabla 7: Respuesta clínica en SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2

Estudio	SELECT-PsA 1 RI-FAME no biológico			SELECT-PsA 2 RI-FAMEb		
	Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N		423	429	429	212	211
ACR20, % de pacientes (IC del 95%)						
Semana 12		36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)		35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Semana 24		45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Semana 56			74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % de pacientes (IC del 95%)						
Semana 12		13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Semana 24		19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)

Semana 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % de pacientes (IC del 95%)					
Semana 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Semana 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Semana 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % de pacientes (IC del 95%)					
Semana 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Semana 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Semana 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Resolución de la entesitis (LEI = 0), % de pacientes (IC del 95%)^a					
Semana 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Semana 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Semana 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Resolución de la dactilitis (LDI = 0), % de pacientes (IC del 95%)^b					
Semana 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Semana 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Semana 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % de pacientes (IC del 95%)^c					
Semana 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Semana 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Semana 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % de pacientes (IC del 95%)^c					
Semana 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Semana 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Semana 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Abreviaturas: ACR20 (o 50 o 70) = mejoría $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$) según el Colegio Americano de Reumatología (ACR); ADA = adalimumab; FAMEb = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; RI = paciente con una respuesta insuficiente; MDA = actividad mínima de la enfermedad; PASI75 (o 90) = mejoría $\geq 75\%$ (o $\geq 90\%$) en el Índice de gravedad y área de la psoriasis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis. Para la MDA, resolución de la entesitis, y resolución de la dactilitis en la semana 24/56, los sujetos que recibieron tratamiento de rescate en la semana 16 se imputaron como no respondedores en los análisis.</p> <p>^a En los pacientes con entesitis al inicio del estudio (n = 241, 270 y 265, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 144 y 133, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^b En los pacientes con dactilitis al inicio del estudio (n = 126, 136 y 127, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 64 y 55, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^c En los pacientes con $\geq 3\%$ de superficie corporal con psoriasis al inicio del estudio (n = 211, 214 y 211, respectivamente, para SELECT-PsA 1 y n = 131 y 130, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^d Variable principal ^e p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo</p> <p>^f p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con adalimumab (ensayo de no inferioridad)</p>					

Respuesta radiográfica

En el estudio SELECT-PsA 1, la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio con respecto al inicio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de disminución del espacio articular en la semana 24.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a una mayor inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con el placebo en la semana 24 (Tabla 8). Las puntuaciones de erosión y disminución del espacio articular fueron consistentes con las puntuaciones globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS $\leq 0,5$) fue mayor con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo en la semana 24.

Tabla 8: Cambios radiográficos en SELECT-PsA 1

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Puntuación total de Sharp modificada, cambio medio con respecto al inicio (CI del 95 %)			
Semana 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
Semana 56 ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^b, % (IC del 95%)			
Semana 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Semana 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Todos los datos de placebo en la semana 56 se extrajeron mediante extrapolación lineal.			
^b Sin progresión radiográfica definida como cambio en la mTSS $\leq 0,5$			
^c p en comparaciones múltiples $\leq 0,001$ upadacitinib en comparación con placebo			

Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud

En SELECT-PsA 1, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física en la semana 12 con respecto al inicio según la evaluación mediante HAQ-DI (-0,42 [IC del 95%: -0,47, -0,37]) en comparación con placebo (-0,14 [IC del 95%: -0,18, -0,09]); la mejoría en los pacientes tratados con adalimumab fue del -0,34 (IC del 95%: -0,38, -0,29). En SELECT-PsA 2, los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en HAQ-DI en la semana 12 con respecto al inicio (-0,30 [IC del 95%: -0,37, -0,24]) en comparación con placebo (-0,10 [IC del 95%: -0,16, -0,03]). La mejoría en la función física se mantuvo hasta la semana 56 en ambos estudios.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-36v2. En ambos estudios, los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg experimentaron una mayor mejoría estadísticamente significativa con respecto al inicio en la puntuación del resumen del componente físico en comparación con placebo en la semana 12. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios.

Los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg experimentaron mejorías estadísticamente significativas con respecto al inicio en cuanto a la fatiga, según se determinó mediante la puntuación FACIT-F, en la semana 12 en comparación con placebo en ambos estudios. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios.

Al inicio del estudio, se notificó espondilitis psoriásica en el 31% y el 34% de los pacientes de los estudios SELECT-PsA 1 y SELECT-PsA 2, respectivamente. Los pacientes con espondilitis psoriásica tratados con upadacitinib 15 mg mostraron mejorías con respecto al inicio en el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con placebo en la semana 24. Las mejorías con respecto al inicio se mantuvieron hasta la semana 56 en ambos estudios.

Espondilitis anquilosante

La eficacia y seguridad de upadacitinib 15 mg administrado una vez al día se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes de 18 años o más con espondilitis anquilosante activa según el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath

(BASDAI) ≥ 4 y la evaluación del paciente de la puntuación total del dolor de espalda ≥ 4 . El estudio incluyó una extensión a largo plazo de hasta 2 años.

SELECT-AXIS 1 fue un ensayo clínico de 14 semanas de duración realizado en 187 pacientes con espondilitis anquilosante con una respuesta inadecuada a al menos dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), intolerancia o contraindicación para AINEs y sin exposición previa a FAMEs biológicos. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas de espondilitis anquilosante durante una media de 14,4 años y aproximadamente el 16% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento concomitante con FAMEc. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg una vez al día o placebo. En la semana 14, todos los pacientes aleatorizados al grupo de placebo se cambiaron a upadacitinib 15 mg una vez al día. El criterio principal de valoración era la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta en la Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis 40 (ASAS40) en la semana 14.

Respuesta clínica

En el estudio SELECT-AXIS 1, una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con upadacitinib 15 mg alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con placebo en la semana 14 (Tabla 9). Se observó una diferencia numérica entre los grupos de tratamiento en la semana 2 y la respuesta se mantuvo hasta la semana 64.

El tratamiento con upadacitinib 15 mg dio lugar a mejorías en los componentes individuales de ASAS (evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad, evaluación total del dolor de espalda, inflamación y función) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR de alta sensibilidad, en la semana 14 en comparación con placebo.

Se demostró la eficacia de upadacitinib 15 mg independientemente de los subgrupos evaluados que incluían sexo, IMC inicial, duración de los síntomas de espondilitis anquilosante y PCR de alta sensibilidad inicial.

Tabla 9: Respuesta clínica en SELECT-AXIS 1

Grupo de tratamiento	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40, % de pacientes (IC del 95%)^a		
Semana 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}	
ASAS20, % de pacientes (IC del 95%)^a		
Semana 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^e
Remisión parcial ASAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^e
BASDAI 50, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d
Cambio con respecto al inicio en ASDAS-PCR (IC del 95%)		
Semana 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^e
Enfermedad inactiva ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e
Baja actividad de la enfermedad ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)^f		
Semana 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^e
Mejoría principal ASDAS, % de pacientes (IC del 95%)		
Semana 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e
Abreviaturas: ASAS20 (o ASAS40) = mejoría $\geq 20\%$ (o $\geq 40\%$) según la Evaluación de la Sociedad Internacional de la Espondiloartritis; ASDAS-PCR = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante para la proteína C reactiva; BASDAI = índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath; PBO = placebo; UPA = upadacitinib		

^a Una respuesta ASAS20 (ASAS40) se define como una mejoría $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) y una mejoría absoluta con respecto al inicio de ≥ 1 (≥ 2) unidad(es) (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de 4 dominios (evaluación global del paciente, dolor de espalda total, función e inflamación) y sin empeoramiento en el dominio restante potencial (definido como empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad para ASAS20 o empeoramiento de > 0 unidades para ASAS40).

^b variable principal

^c multiplicidad controlada $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo

^d multiplicidad controlada $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo

^e comparación no controlada por multiplicidad

^f análisis post-hoc, sin multiplicidad controlada

Para las variables binarias, los resultados de la semana 14 se basan en el análisis de la imputación de los no respondedores. Para las variables continuas, los resultados de la semana 14 se basan en el cambio en la media de mínimos cuadrados con respecto al inicio utilizando modelos mixtos para el análisis de las medidas repetidas.

Respuesta de la función física

Los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg mostraron una mejoría significativa en la función física con respecto al inicio en comparación con placebo según la evaluación mediante BASFI en la semana 14.

Medida objetiva de la inflamación

Los signos de inflamación se evaluaron mediante RM y se expresaron como cambio en la puntuación SPARCC con respecto al inicio para la columna vertebral. En la semana 14 se observó una mejoría significativa de los signos de inflamación en la columna vertebral en los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg en comparación con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con RINVOQ en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica (incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis y artritis idiopática juvenil) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las exposiciones plasmáticas a upadacitinib son proporcionales a la dosis por encima del rango de dosis terapéutico. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 4 días con una acumulación mínima tras varias administraciones una vez al día.

Absorción

Tras la administración oral de la formulación de liberación prolongada de upadacitinib, este se absorbe con un $T_{\text{máx}}$ medio de entre 2 y 4 horas. La administración conjunta de upadacitinib con una comida rica en grasas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib (aumento del AUC en un 29% y de $C_{\text{máx}}$ en un 39%). En los ensayos clínicos, upadacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2). *In vitro*, upadacitinib es un sustrato para los transportadores de salida P-gp y BCRP.

Distribución

Upadacitinib se une a proteínas plasmáticas en un 52%. Upadacitinib se divide de forma similar entre los componentes celulares de la sangre y del plasma, como indica el cociente sangre y plasma de 1,0.

Metabolismo

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

Eliminación

Tras la administración de una sola dosis de solución de liberación inmediata de upadacitinib- ^{14}C , upadacitinib se eliminó de forma predominante como sustancia original inalterada en orina (24%) y en heces (38%). Aproximadamente el 34% de la dosis de upadacitinib se excretó en forma de metabolitos. La semivida de eliminación terminal media de upadacitinib osciló desde 9 a 14 horas.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a upadacitinib. El AUC de upadacitinib fue un 18%, 33% y 44% mayor en los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada de entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²), moderada (tasa de filtración glomerular estimada de entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) y grave (tasa de filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. La $C_{\text{máx}}$ de upadacitinib fue similar en los sujetos con una función renal normal o alterada.

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 AUC de upadacitinib fue un 28% y un 24% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. La $C_{\text{máx}}$ de upadacitinib no cambió en los pacientes con insuficiencia hepática leve y fue un 43% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Upadacitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Población pediátrica

No se ha evaluado todavía la farmacocinética de upadacitinib en la población pediátrica (ver sección 4.2).

Factores intrínsecos

La edad, el sexo, el peso corporal, la raza y la etnia 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 y espondilitis anquilosante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran un riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

Upadacitinib, en exposiciones (según el AUC) de aproximadamente 4 y 10 veces la dosis clínica de 15 mg en ratas Sprague-Dawley macho y hembra, respectivamente, no resultó carcinógeno en un estudio sobre carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas Sprague-Dawley. Upadacitinib no fue carcinogénico en un estudio de carcinogénesis de 26 semanas en ratones transgénicos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* para detectar mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas determinaron que upadacitinib no era mutagénico ni genotóxico.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, upadacitinib no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis de hasta 50 mg/kg/día en machos y de 75 mg/kg/día en hembras. En este estudio en ratas, los incrementos relacionados con la dosis en reabsorciones fetales asociadas con pérdidas tras la implantación a 25 y 75 mg/kg/día se atribuyó a los efectos de desarrollo/teratógenos de upadacitinib. Upadacitinib fue teratogénico tanto en ratas como en conejos. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, no hubo efectos sobre la madre, ni efectos en el parto, la lactancia o el comportamiento materno, ni tampoco hubo efectos sobre su descendencia.

Tras la administración de upadacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de upadacitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron por lo general iguales a las plasmáticas, con una exposición aproximadamente 30 veces mayor en la leche que en el plasma materno. Aproximadamente el 97% del material en la leche relacionado con el medicamento era medicamento original.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido:

Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Manitol
Ácido tartárico
Sílice, coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular:

Alcohol poli(vinílico)
Macrogol
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Comprimidos de liberación prolongada en blísteres: 2 años
Comprimidos de liberación prolongada en frascos: 3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el blíster o frasco original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres calendario de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoretileno - aluminio en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada, o envases múltiples con 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28).

Frascos de PEAD con desecante y tapón de polipropileno en una caja con 30 comprimidos de liberación prolongada.

Tamaño del envase: 1 frasco (30 comprimidos de liberación prolongada) o 3 frascos (90 comprimidos de liberación prolongada).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

AbbVie S.r.l.
148 Pontina, km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALIA

y

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle,
PAÍSES BAJOS

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de RINVOQ en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato del programa informativo, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa es aumentar el conocimiento de los profesionales sanitarios y pacientes sobre los riesgos de infecciones graves y oportunistas, incluyendo TB, herpes zóster, malformación del feto (riesgo en el embarazo), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), y TEVs y cómo manejar estos riesgos.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercialice RINVOQ, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que puedan prescribir, dispensar o usar RINVOQ tengan acceso/se les proporcione el siguiente dossier informativo:

El material informativo para el profesional sanitario debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para profesionales sanitarios
- Tarjeta de alerta para el paciente

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos principales:

- Introducción general indicando que esta medida para el profesional sanitario contiene información importante para ayudar en la conversación con los pacientes a la hora de prescribir upadacitinib. El folleto también informa sobre los pasos que pueden darse para reducir el riesgo de un paciente en cuanto a aspectos esenciales de seguridad de upadacitinib.
- Información para que los profesionales sanitarios transmitan a los pacientes la importancia de la tarjeta de alerta para el paciente
- *Riesgo de infecciones graves y oportunistas, incluyendo TB*
 - Información sobre el riesgo de infecciones durante el tratamiento con upadacitinib
 - Consejos sobre cómo reducir el riesgo de infección con pruebas clínicas específicas (qué parámetros analíticos se deben utilizar para iniciar el tratamiento con upadacitinib, detección de TB, e inmunización de los pacientes de acuerdo con las guías locales, e interrupción de upadacitinib en caso de desarrollo de infección)
 - Información para evitar el uso de vacunas vivas (por ejemplo, Zostavax) antes y durante el tratamiento con upadacitinib
 - Consejos para advertir a los pacientes sobre los signos/síntomas de infección que deben conocer, para que los pacientes puedan solicitar asistencia médica rápidamente.
- *Riesgo de herpes zóster*
 - Información sobre el riesgo de herpes zóster durante el tratamiento con upadacitinib
 - Consejos para advertir a los pacientes sobre los signos/síntomas de infección que deben conocer, de manera que puedan solicitar asistencia médica rápidamente.
- *Riesgo de malformación fetal*
 - Información sobre teratogenicidad de upadacitinib en animales
 - Consejos sobre cómo reducir el riesgo de exposición durante el embarazo en mujeres en edad fértil según lo siguiente: upadacitinib está contraindicado durante el embarazo, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz, tanto durante el tratamiento con upadacitinib como durante 4 semanas después de la última dosis, y recomendar a las pacientes que informen a su médico inmediatamente si piensan que podrían estar embarazadas o si el embarazo se ha confirmado.
- *Riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE)*
 - Información sobre el riesgo aumentado de MACE en los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas y la necesidad de tener en cuenta factores de riesgo CV característicos (por ej., hipertensión, hiperlipidemia) cuando estén tratando a estos pacientes.
 - Información sobre el riesgo de MACE durante el tratamiento con upadacitinib
 - Información sobre el riesgo de hiperlipidemia durante el tratamiento con upadacitinib

- Consejos sobre la monitorización de los niveles lipídicos y manejo de niveles elevados de lípidos de acuerdo con las guías clínicas
- *Riesgo de TEV (tromboembolismo venoso)*
 - Ejemplos de los factores de riesgo que pueden poner a un paciente en un riesgo más elevado de TEV y para el que es necesario tener precaución cuando tome upadacitinib
 - Información sobre el riesgo de TEV durante el tratamiento con upadacitinib
 - Información sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento con upadacitinib, evaluación, y tratamiento adecuado del TEV si se presentan manifestaciones clínicas de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar
- Instrucciones sobre cómo acceder a la información digital para profesionales sanitarios
- Instrucciones sobre dónde notificar acontecimientos adversos

El dossier de información para el paciente debe contener:

- Prospecto de información para el paciente
- Una tarjeta de alerta para el paciente

La **tarjeta de alerta para el paciente** debe contener los siguientes mensajes clave:

- Datos de contacto del médico prescriptor de upadacitinib
- Mencionar que el paciente debe llevar consigo en todo momento la tarjeta de alerta para el paciente para mostrársela a los profesionales sanitarios involucrados en su tratamiento (es decir, médicos no prescriptores de upadacitinib, médicos de urgencias, etc).
- Descripción de los signos/síntomas de las infecciones que el paciente debe conocer, de manera que puedan solicitar asistencia médica:
 - Información para advertir a los pacientes y a sus profesionales sanitarios sobre el riesgo de administrar vacunas vivas durante el tratamiento con upadacitinib
- Descripción de riesgos específicos para el conocimiento del paciente y de los profesionales sanitarios implicados en su atención, incluyendo:
 - Elevación de lípidos en plasma y la necesidad de supervisar e instaurar un tratamiento hipolipemiente.
 - Un recordatorio para usar métodos anticonceptivos, que upadacitinib está contraindicado durante el embarazo, y que se debe notificar a los profesionales sanitarios si se queda embarazada mientras está tomando upadacitinib.
 - Descripción de los signos/síntomas de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar que el paciente necesita conocer, de manera que puedan solicitar atención médica.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL BLISTER (CARTONAJE INDIVIDUAL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE DE 84 COMPRIMIDOS (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 84 comprimidos de liberación prolongada (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO PARA EL ENVASE MÚLTIPLE DE 84 COMPRIMIDOS (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos de liberación prolongada.
Componente de un envase múltiple, no vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DE 98 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR DE 49 COMPRIMIDOS (PARA EL ENVASE DE 98 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

49 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun. Mar. Mié. Jue. Vie. Sáb. Dom.

PC

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE DEL FRASCO (ENVASE DE 30 Y 90 COMPRIMIDOS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero. No ingerir el desecante.

Incluir código QR

Para más información y ayuda sobre la administración de RINVOQ diríjase a www.rinvoq.eu.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada
upadacitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene upadacitinib hemihidrato, equivalente a 15 mg de upadacitinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

No masticar, triturar ni romper el comprimido. Tragar entero. No ingerir el desecante.

Importante desplegar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original y mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada upadacitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es RINVOQ y para qué se utiliza

RINVOQ contiene el principio activo upadacitinib. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Janus quinasa. RINVOQ actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo llamada “Janus quinasa”, lo que ayuda a reducir la inflamación.

RINVOQ se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Artritis psoriásica
- Espondilitis anquilosante

Artritis reumatoide

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad que produce inflamación de las articulaciones. Si usted padece artritis reumatoide de moderada a grave, puede que primero le receten otros medicamentos, uno de los cuales suele ser metotrexato. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ solo o en combinación con metotrexato para tratar su artritis reumatoide.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación de sus articulaciones, reducir el cansancio y disminuir la progresión del daño en el hueso y en el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Artritis psoriásica

RINVOQ se utiliza para tratar a adultos con artritis psoriásica. La artritis psoriásica es una enfermedad que produce inflamación de las articulaciones y psoriasis. Si padece artritis psoriásica activa, es probable que le administren primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, le administrarán RINVOQ solo o en combinación con metotrexato para tratar la artritis psoriásica.

RINVOQ puede ayudar a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación en y alrededor de las articulaciones, el dolor y la rigidez de la columna vertebral, la erupción cutánea debida a la psoriasis y el cansancio, y también puede ralentizar el daño en los huesos y el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden facilitar sus actividades diarias y mejorar así su calidad de vida.

Espondilitis anquilosante

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RINVOQ

No tome RINVOQ

- si es alérgico al upadacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección grave (como neumonía o infección de la piel causada por bacterias)
- si tiene tuberculosis (TB) activa
- si tiene problemas hepáticos graves
- si está embarazada (ver la sección Embarazo, lactancia y anticoncepción).

Advertencias y precauciones

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

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

Análisis de sangre

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

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de RINVOQ en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y RINVOQ

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

- medicamentos para tratar las infecciones por hongos (como itraconazol, posaconazol o voriconazol)
- medicamentos para tratar infecciones bacterianas (como claritromicina)
- medicamentos para tratar el síndrome de Cushing (como ketoconazol)
- medicamentos para tratar la tuberculosis (como rifampicina)
- medicamentos para tratar las convulsiones o crisis epilépticas (como fenitoína)
- medicamentos que afectan a su sistema inmunitario (como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus)

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

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Embarazo

RINVOQ no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia

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

Anticoncepción

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar RINVOQ

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

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

- Tragar el comprimido entero con agua. No partir, triturar, masticar ni romper el comprimido antes de tragarlo, ya que se puede modificar la cantidad de medicamento que entra en su cuerpo.

- Para ayudarle a acordarse de tomar RINVOQ, tómelo a la misma hora todos los días.
- Los comprimidos pueden tomarse con o sin comida.
- No ingerir el desecante.

Si toma más RINVOQ del que debe

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

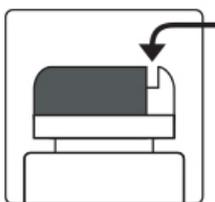
Si olvidó tomar RINVOQ

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

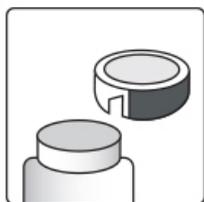
Si interrumpe el tratamiento con RINVOQ

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

Cómo abrir el frasco



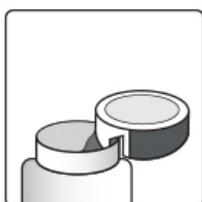
Dispositivo de corte del aluminio - en el tapón del frasco



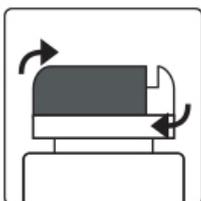
1. Cómo perforar el aluminio

1a. Retire el tapón del frasco presionando hacia abajo y, sin dejar de presionar, gire el tapón en el sentido contrario al de las agujas del reloj.

1b. Dé la vuelta al tapón y coloque el dispositivo de corte cerca del borde del precinto de aluminio.



2. Presione hacia abajo para hacer un orificio en el aluminio y mueva el dispositivo de corte alrededor del contorno del aluminio para seguir cortándolo.



3. Cuando haya cogido el comprimido, vuelva a poner el tapón y cierre el frasco.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

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

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

Otros efectos adversos

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

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

- infecciones de garganta y nariz

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

- tos
- fiebre
- calenturas (herpes simple)
- sensación de malestar en el estómago (náuseas)
- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre
- número bajo de glóbulos blancos en análisis de sangre
- niveles altos de colesterol (un tipo de grasa en la sangre), observado en análisis
- niveles altos de enzimas hepáticas, observado en análisis de sangre (signo de problemas hepáticos)
- aumento de peso
- acné
- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)
- candidiasis oral (manchas blancas en la boca)
- niveles elevados de triglicéridos (un tipo de grasa) en la sangre, observados en análisis

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RINVOQ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “EXP”.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el blíster o el frasco original y con la tapa bien cerrada para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RINVOQ

- El principio activo es upadacitinib. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 15 mg de upadacitinib (en forma de upadacitinib hemihidrato).
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelosa, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.
 - Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberación prolongada son comprimidos de color morado, oblongos y biconvexos, grabados con “a15” en una cara.

Los comprimidos están disponibles en blísteres o frascos.

RINVOQ está disponible en envases de 28 o 98 comprimidos de liberación prolongada y en envases múltiples de 84 comprimidos con 3 envases, cada uno de ellos con 28 comprimidos de liberación prolongada.

Cada blíster calendario contiene 7 comprimidos.

RINVOQ está disponible en frascos con desecante que contienen 30 comprimidos de liberación prolongada, cada envase contiene 1 frasco (envase de 30 comprimidos) o 3 frascos (envase de 90 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de la fabricación

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Italia

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel.: +34 91 384 09 10

Francia

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Puede consultar información detallada y actualizada sobre este producto escaneando el código QR que aparece a continuación o en el cartonaje exterior con un smartphone. La misma información también está disponible en la siguiente URL: www.rinvoq.eu.

Incluir código QR

Para escuchar o solicitar una copia de este prospecto en <Braille>, <tamaño de letra grande > o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.