

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RINVOQ® upadacitinibe

APRESENTAÇÕES:

RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg em embalagem contendo 28 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

upadacitinibe.....15 mg

(equivalente a 15,4 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

upadacitinibe.....30 mg

(equivalente a 30,7 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

upadacitinibe.....45 mg

(equivalente a 46,1 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Artrite Reumatoide

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD).

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras drogas antirreumáticas sintéticas convencionais modificadoras do curso da doença (csDMARDs).

Artrite Psoriásica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD).

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) não biológicas.

Espondilite Anquilosante

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, que não responderam adequadamente à terapia convencional.

Espondiloartrite axial não radiográfica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação.

Dermatite Atópica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.

Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU)

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica.

Doença de Crohn

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

RINVOQ® (upadacitinibe) é um medicamento que age na redução da atividade de uma enzima no organismo denominada Janus quinase (JAK).

Ao reduzir a atividade desta enzima, RINVOQ® (upadacitinibe) ajuda na redução da inflamação e trata as enfermidades citadas abaixo:

Após a administração oral, o upadacitinibe é absorvido no intestino com um tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima de 2 a 4 horas.

O início da resposta ao medicamento pode ser observado logo na primeira semana de tratamento.

Artrite reumatoide

RINVOQ® (upadacitinibe) auxilia na redução da dor, rigidez e inchaço das articulações, pode melhorar o cansaço e auxilia a postergar a lesão nos ossos e cartilagens em suas articulações. Estes efeitos podem ajudá-lo a realizar suas atividades diárias normais e, assim, melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com artrite reumatoide.

Artrite Psoriásica

RINVOQ® (upadacitinibe) auxilia na redução da dor, rigidez e inchaço das articulações e regiões próximas, dor e rigidez na coluna, erupção cutânea psoriásica e cansaço e ajuda a retardar os danos aos ossos e cartilagens das articulações. Estes efeitos podem ajudá-lo a realizar as atividades diárias normais e, assim, melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Espondilite Anquilosante

RINVOQ® (upadacitinibe) auxilia na redução da dor nas costas, incluindo dor nas costas à noite, rigidez e inflamação na coluna. Estes efeitos podem ajudá-lo a realizar suas atividades diárias normais e, assim, melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Espondiloartrite axial não radiográfica

RINVOQ® (upadacitinibe) ajuda a reduzir a dor nas costas, incluindo dor nas costas noturna, rigidez e inflamação na coluna. Esses efeitos podem ajudá-lo a realizar atividades diárias normais e, assim, melhorar sua qualidade de vida relacionada à saúde.

Dermatite atópica

RINVOQ® (upadacitinibe) auxilia a melhora do aspecto das lesões da pele e redução da coceira. RINVOQ® (upadacitinibe) também demonstrou melhorar a dor e sintomas de ansiedade e depressão, quando estas condições estão associadas à dermatite atópica. Além disso, RINVOQ® (upadacitinibe) pode ajudar a reduzir o impacto da dermatite atópica na qualidade de vida, nos distúrbios do sono, nas atividades diárias e no estado emocional (tristeza, constrangimento e baixa autoestima).

Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU)

RINVOQ® (upadacitinibe) ajuda a controlar a inflamação e a reduzir os sinais e sintomas da colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), o que pode ajudá-lo a realizar atividades diárias normais e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde.

Doença de Crohn

RINVOQ® (upadacitinibe) ajuda a controlar a inflamação e reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn, incluindo fezes frequentes e soltas, dor abdominal e inflamação do revestimento intestinal. Esses efeitos podem permitir suas atividades diárias normais, reduzir a fadiga e melhorar sua qualidade de vida relacionada à saúde.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- pacientes com problemas/doenças no fígado (insuficiência hepática) grave;
- hipersensibilidade ao upadacitinibe (substância ativa) ou aos excipientes da fórmula (listados no item COMPOSIÇÃO);
- pacientes com tuberculose ativa (TB) ou infecções graves ativas;
- gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave, pacientes com tuberculose ativa ou infecções graves ativas.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções:

Infecções graves: foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). As infecções graves mais comuns relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe) incluíram pneumonia e celulite (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatomas, candidíase oral/esofágica e criptococose foram relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe).

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser evitado se você apresentar uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) caso você apresente:

- infecção crônica ou recorrente;
- foi exposto à tuberculose;
- histórico de infecção grave ou oportunista;
- que residira em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajara para tais áreas; ou
- condições subjacentes que podem predispor-lo à infecção.

Uma taxa mais alta de infecções graves foi observada com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe). Seu médico deve interromper o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) se você desenvolver uma infecção grave ou oportunista. Informe ao seu médico caso você desenvolva uma nova infecção durante tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), ele deverá realizar um teste diagnóstico imediato e completo apropriado para um paciente com comprometimento imunológico; uma terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada. Você deverá ser cuidadosamente monitorado e RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido se você não estiver respondendo à terapia antimicrobiana. RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser reiniciado após o controle da infecção.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

Tuberculose: Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Você precisará de testes para rastrear a presença de tuberculose (TB) antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser administrado a pacientes com TB ativa. A terapia antituberculose deve ser considerada antes do início da administração de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.

Informe ao seu médico caso você apresente tosse persistente, febre, sudorese noturna e perda de peso durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), uma vez que estes podem ser sinais de tuberculose. Consulte um médico com experiência no tratamento de TB para auxiliar na decisão se o início da terapia antituberculose é adequado.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de TB, incluindo pacientes com teste negativo para infecção latente por TB antes do início da terapia.

Reativação viral: reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus do herpes (por exemplo, herpes zoster), foi relatada em estudos clínicos (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) no Japão. Informe seu médico caso você apresente uma erupção cutânea dolorosa com bolhas durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), uma vez que estes podem ser sinais de herpes zoster. Seu médico deverá considerar a interrupção temporária de RINVOQ® (upadacitinibe) até a resolução do episódio.

A triagem para hepatite viral e monitoramento quanto à reativação deverão ser realizadas de acordo com as diretrizes clínicas antes do início e durante a terapia com RINVOQ® (upadacitinibe). Pacientes que apresentaram resultados positivos para anticorpo contra hepatite C e RNA do vírus da hepatite C e antígeno de superfície de hepatite B ou DNA de vírus da hepatite B foram excluídos dos estudos clínicos. Caso seja detectado DNA de vírus da hepatite B no seu exame de sangue de sorologia enquanto recebe RINVOQ® (upadacitinibe), consulte um hepatologista.

Vacinações: não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas de agentes vivos em pacientes que estão recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). O uso de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapia com RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado. Antes e durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), recomenda-se que você tenha todas as vacinas atualizadas, incluindo vacinações profiláticas contra zoster, de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando imunossupressor. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamento imunossupressor.

Malignidades: o risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento.

Em um grande estudo randomizado com controle ativo com tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento na incidência de malignidade, particularmente câncer de pulmão, linfoma e câncer de pele não melanoma [CPNM], em comparação com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF).

A maior taxa de malignidade foi observada principalmente em pacientes com 65 anos de idade ou mais e em pacientes que são fumantes ou ex-fumantes de longa data. Foram observadas malignidades em estudos clínicos de RINVOQ® (upadacitinibe) (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). Seu médico deve considerar os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes do início da terapia caso você apresente uma malignidade conhecida, exceto CPNM tratado com sucesso ou ao considerar manter o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvam uma malignidade.

Câncer de pele não melanoma (CPNM): CPNMs foram reportados em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe). Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam maior risco para o câncer de pele.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): em um grande estudo randomizado com controle ativo com tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento da incidência de MACE, incluindo infarto do miocárdio (IM), em comparação com bloqueadores de TNF. A taxa mais alta de MACE foi observada principalmente em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica e pacientes com outros fatores de risco cardiovascular (como fumantes ou ex-fumantes de longa data).

Considere os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes de iniciar a terapia em pacientes com fatores de risco cardiovascular ou ao considerar a continuação do RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvem MACE.

Parâmetros laboratoriais:

- **Neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos):** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a uma maior incidência de neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos (CAN) <1000 células/mm³). Não houve associação clara entre as baixas contagens de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves.

- **Linfopenia (diminuição do número de linfócitos no sangue):** as contagens de linfócitos <500 células/mm³ foram reportadas em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe). Não houve associação clara entre as baixas contagens de linfócitos e a ocorrência de infecções graves.

- **Anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue):** foram reportadas reduções nos níveis de hemoglobina para <8 g/dL em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe).

A maior parte das alterações laboratoriais hematológicas mencionadas anteriormente foi temporária e se resolveu com interrupção temporária do tratamento.

Seu médico deve realizar esta avaliação na visita inicial e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina. O tratamento não deverá ser iniciado ou deverá ser temporariamente interrompido em pacientes que atendem aos critérios descritos na Tabela 1 (vide item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

- **Lipídios (gorduras no sangue):** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). Aumentos no colesterol LDL foram reduzidos aos níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatina. O efeito destas elevações nos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado.

Os pacientes deverão ser monitorados por 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente, de acordo com as diretrizes clínicas internacionais para hiperlipidemia.

- **Elevações de enzimas hepáticas (enzimas do fígado):** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas em comparação ao placebo.

Seu médico deve realizar essa avaliação na visita inicial e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina. Recomenda-se a investigação da causa da elevação de enzimas hepáticas para identificar possíveis causas de lesão hepática induzida pelo medicamento.

Caso sejam observados aumentos de alanina transaminase (ALT) ou aspartato transaminase (AST) durante o tratamento de rotina do paciente e haja suspeita de lesão hepática induzida por droga, seu médico deverá interromper o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) até que este diagnóstico seja descartado.

- **Tromboembolismo venoso:** foram relatados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam inibidores de JAK, incluindo upadacitinibe. O upadacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de TVP / EP. Em um grande estudo randomizado com controle ativo de tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma incidência

aumentada de tromboembolismo venoso dependente da dose de tofacitinibe em comparação com bloqueadores de TNF.

Se ocorrerem características clínicas da TVP/EP, o tratamento com upadacitinibe deve ser temporariamente interrompido e os pacientes devem ser avaliados imediatamente, seguido de tratamento apropriado.

- **Toxicidade embrio-fetal:** RINVOQ® (upadacitinibe) pode causar danos ao feto com base em estudos realizados em animais. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas do potencial risco ao feto e devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva (vide Cuidados e advertências para populações especiais - Gravidez).

- **Reações de hipersensibilidade:** reações graves de hipersensibilidade, como anafilaxia e angioedema, foram relatadas em pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) em estudos clínicos. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinuar RINVOQ® (upadacitinibe) e instituir a terapia apropriada (vide QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

- **Perfurações gastrointestinais (buracos no intestino):** eventos de perfurações gastrointestinais foram relatados em estudos clínicos (vide QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?) e em fontes pós-comercialização. RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser usado com cautela em pacientes que possam estar em risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, pacientes com doença diverticular, história de diverticulite ou que estejam tomando medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides ou opioides). Pacientes que apresentam sinais e sintomas abdominais de início recente devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

- **Medicamentos imunossupressores:** a combinação com outros potentes imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, tacrolimo e DMARDs biológicas ou inibidores de JAK não foi avaliada em estudos clínicos e não é recomendada uma vez que o risco de imunossupressão aditiva não pode ser excluído.

- **Resíduos de medicamentos nas fezes:** relatos de resíduos de medicamentos nas fezes ou na saída de ostomia ocorreram em pacientes que usam RINVOQ® (upadacitinibe). A maioria dos relatos descreveu condições anatômicas (por exemplo, ileostomia, colostomia, ressecção intestinal) ou funcionais com tempos de trânsito gastrointestinal encurtados. Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde se resíduos de medicamentos forem observados repetidamente. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente e, um tratamento alternativo deve ser considerado se houver uma resposta terapêutica inadequada.

- **Hipoglicemia em pacientes tratados para diabetes:** relatos de hipoglicemia após o início de inibidores de JAK, incluindo RINVOQ® (upadacitinibe), em pacientes recebendo tratamento para diabetes. Pode ser necessário ajustar a dose dos medicamentos antidiabéticos no caso de ocorrer hipoglicemia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

- Uso em idosos

Pacientes com 65 anos de idade ou mais podem ter maior risco de infecções, problemas cardíacos, incluindo ataque cardíaco e alguns tipos de câncer. Seu médico discutirá com você se RINVOQ® (upadacitinibe) é apropriado para você.

- Uso pediátrico

Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica ou retocolite ulcerativa: não é recomendado o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado nesta faixa etária.

Dermatite atópica: não é recomendado o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso corporal menor que 40 kg. RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado nestes pacientes.

- **Mulheres em idade fértil:** as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 semanas após a dose final de upadacitinibe. Pacientes pediátricas do sexo feminino e/ou seus pais/cuidadores devem ser informadas sobre a necessidade de contatar o médico pediatra assim que a paciente apresentar menarca enquanto estiver tomando upadacitinibe.

- **Gravidez:** não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de upadacitinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O upadacitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos com efeitos nos ossos de fetos de ratos e no coração de fetos de coelhos quando expostos no útero.

Upadacitinibe é contraindicado durante a gravidez (ver seção 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Se uma paciente engravidar enquanto estiver utilizando upadacitinibe, os pais devem ser informados do potencial risco para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Fertilidade:** o efeito de upadacitinibe na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos em relação à fertilidade.

- **Lactação:** não se sabe se upadacitinibe/metabólitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de upadacitinibe no leite. Um risco aos neonatos/bebês não poderá ser descartado. Caso esteja amamentando ou planejando amamentar, converse com seu médico antes de utilizar RINVOQ® (upadacitinibe). Você não deve utilizar RINVOQ® (upadacitinibe) durante a amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: RINVOQ® (upadacitinibe) não possui efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Rinvoq® (upadacitinibe) 15 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Rinvoq® (upadacitinibe) 30 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Rinvoq® (upadacitinibe) 45 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Interações medicamentosas

Inibidores potentes de CYP3A4

A exposição ao upadacitinibe é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, claritromicina e toranja). RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, deverá ser utilizado com cautela em pacientes que recebem tratamento crônico com inibidores potentes de CYP3A4. RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, uma vez ao dia, não é recomendado para pacientes com dermatite atópica recebendo tratamento crônico com inibidores potentes da CYP3A4. Para pacientes com retocolite ulcerativa (RCU) ou doença de Crohn (DC) que usam inibidores potentes de CYP3A4, a dose de indução recomendada é de 30 mg, uma vez ao dia e a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia. Alimentos e bebidas que contenham toranja (grapefruit) devem ser evitados durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe).

Indutores potentes de CYP3A4

A exposição ao upadacitinibe é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), o que poderá causar redução do efeito terapêutico de RINVOQ® (upadacitinibe). Os

pacientes deverão ser monitorados quanto às alterações na atividade da doença caso RINVOQ® (upadacitinibe) seja administrado concomitantemente com indutores potentes de CYP3A4.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) em sua embalagem original. Proteger da umidade. **Após aberto, válido por 60 dias.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O comprimido revestido de liberação prolongada de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresenta coloração roxa biconvexo, oblongo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação 'a15' em um dos lados.

O comprimido revestido de liberação prolongada de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg apresenta coloração vermelha, oblongo, biconvexo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação "a30" em um dos lados.

O comprimido revestido de liberação prolongada de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg apresenta coloração amarela, oblongo, biconvexo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação "a45" em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O tratamento com o RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento das condições para as quais o upadacitinibe está indicado.

- Dose recomendada

Artrite Reumatoide

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras DMARDs convencionais sintéticas.

Artrite Psoriásica

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com DMARDs não biológicas.

Espondilite Anquilosante

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

Espondiloartrite axial não radiográfica

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

Dermatite Atópica

Pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) e peso corporal de, no mínimo, 40 kg

Para pacientes adultos, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição individual do paciente.

- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença;

- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com resposta inadequada à dose de 15 mg, uma vez ao dia;
- a menor dose eficaz para manter a resposta deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg, uma vez ao dia.

Para pacientes adolescentes, com 12 anos ou mais de idade e peso de no mínimo 40 kg, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia; Se a resposta for inadequada, a dose pode ser ajustada para 30 mg uma vez ao dia. Deve-se utilizar a menor dose eficaz para manutenção.

RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos porém com peso corporal menor que 40 kg.

Uso concomitante de terapias tópicas

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser usado com ou sem o uso associado de corticosteroides tópicos. Inibidores da calcineurina tópicos podem ser usados em áreas sensíveis como rosto, pescoço, áreas intertriginosas e genitais.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) em qualquer paciente que não demonstre evidência de benefício terapêutico após 12 semanas de tratamento.

Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU)

Indução

A dose de indução recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 45 mg uma vez ao dia por 8 semanas. Para pacientes que não obtêm benefício terapêutico adequado até a semana 8, o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, uma vez ao dia, pode ser estendido por mais 8 semanas (totalizando 16 semanas). RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser descontinuado em qualquer paciente que não apresente evidência de benefício terapêutico na semana 16.

Manutenção

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) para tratamento de manutenção é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição clínica e individual do paciente:

- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença ou que requerem tratamento de indução por 16 semanas;
- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentaram benefício terapêutico adequado com 15 mg uma vez ao dia;
- a menor dose eficaz para manutenção deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia.

Em pacientes que responderam ao tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Doença de Crohn

Indução

A dose de indução recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 45 mg, uma vez ao dia, durante 12 semanas.

Manutenção

A dose de manutenção recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição individual do paciente:

- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia, pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença ou aqueles que não apresentam benefício terapêutico adequado com 15 mg uma vez ao dia.
- uma dose de 30 mg, uma vez ao dia, é recomendada para pacientes que não obtiveram benefício terapêutico adequado após a indução inicial de 12 semanas. Para esses pacientes, RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico após 24 semanas de tratamento.

- a menor dose eficaz para a manutenção do tratamento deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia.

Em pacientes que estão respondendo ao tratamento de indução ou manutenção com RINVOQ® (upadacitinibe), os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados de acordo com o tratamento padrão.

- Administração

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimento.

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro, com água, aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Não interrompa a administração de RINVOQ® (upadacitinibe) sem conversar primeiro com seu médico.

É importante que você não se esqueça ou pule doses de RINVOQ® (upadacitinibe) durante o tratamento.

O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

- Iniciação da Dose

Recomenda-se que RINVOQ® (upadacitinibe) não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm³ ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL (vide item “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**” e “**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**”).

- Dose esquecida

Caso você se esqueça de tomar uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) e faltar mais de 10 horas para a próxima dose programada, você deverá tomar uma dose o mais rápido possível e, em seguida, tomar a próxima dose no horário usual. Se uma dose for esquecida e faltarem menos de 10 horas para a próxima dose programada, você deverá pular a dose esquecida e tomar apenas uma única dose, como de costume, no dia seguinte. Não dobrar uma dose para compensar uma dose esquecida.

- Interrupção de dose

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave até que esta seja controlada (vide item “**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

A interrupção do tratamento pode ser necessária para o manejo de anormalidades laboratoriais, conforme descrito na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1. Interrupções de dose recomendadas para anormalidades laboratoriais

Valor laboratorial	Medida
Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAN for <1000 células/mm ³ e poderá ser reiniciado após o retorno da CAN acima deste valor
Contagem Absoluta de Linfócitos (CAL)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAL for <500 células/mm ³ e poderá ser reiniciado após o retorno da CAL acima deste valor
Hemoglobina (Hb)	O tratamento deverá ser interrompido se a Hb for < 8 g/dL e poderá ser reiniciado após o retorno da Hb acima deste valor
Transaminases hepáticas	O tratamento deverá ser interrompido temporariamente se houver suspeita de lesão hepática induzida por droga

Administração em populações especiais

- Pacientes pediátricos

Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, colite ou retocolite ulcerativa e doença de Crohn: a segurança e a eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes de 0 a menores que 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Dermatite atópica: a segurança e a eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em adolescentes a partir de 12 anos de idade e peso corporal menor que 40 kg e em crianças de 0 a menores de 12 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis nestes grupos populacionais.

- Pacientes idosos: dos 4.381 pacientes tratados nos cinco estudos clínicos de fase 3 para artrite reumatoide, um total de 906 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 1.827 pacientes tratados nos dois estudos clínicos de fase 3 de artrite psoriásica, um total de 274 pacientes tinha 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças na efetividade de RINVOQ® (upadacitinibe) entre estes pacientes e pacientes mais jovens; no entanto, houve uma taxa mais elevada de eventos adversos gerais, incluindo infecções graves, em idosos.

Dos 2.683 pacientes tratados nos estudos clínicos de fase 3 para dermatite atópica, 115 tinham 65 anos ou mais. Em idosos, foi observada uma taxa mais elevada de eventos adversos gerais em comparação com pacientes mais jovens e no grupo do RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com o grupo de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Existem dados limitados em pacientes com 75 anos ou mais.

Dos 576 pacientes que responderam à indução com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia e receberam tratamento de manutenção nos estudos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), 52 pacientes tinham 65 anos ou mais. Em idosos, observou-se maior taxa de eventos adversos gerais em comparação com pacientes mais jovens e no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg uma vez ao dia, em comparação com a dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia.

Dos 673 pacientes que responderam ao tratamento de indução com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e receberam tratamento de manutenção nos estudos para tratamento da doença de Crohn, 23 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais. Uma taxa mais alta de eventos adversos gerais foi observada em idosos tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e em pacientes mais jovens.

- Pacientes com comprometimento renal (dos rins): não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O uso de RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em indivíduos com doença renal em estágio terminal. A hemodiálise não deverá causar um efeito clinicamente relevante nas exposições plasmáticas a upadacitinibe devido à importante contribuição do clearance não renal para a eliminação geral do upadacitinibe.

Em pacientes com insuficiência renal grave, os seguintes ajustes de dose são recomendados:

Tabela 2. Dose recomendada para insuficiência renal grave

	Indicação	Dose recomendada uma vez ao dia
Insuficiência renal grave	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e dermatite atópica	15 mg
	Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) e Doença de Crohn	Indução: 30 mg
		Manutenção: 15 mg

Pacientes com comprometimento hepático (do fígado): não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) administre assim que se lembrar, contanto que seja no mínimo 10 horas antes de sua próxima dose.

Caso se esqueça de sua dose por todo um dia, pule a dose esquecida e administre apenas uma dose única como normalmente no dia seguinte. Não tome uma dose dupla para compensar um comprimido esquecido.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Experiência em estudos clínicos

Artrite Reumatoide

Um total de 4.443 pacientes com artrite reumatoide foi tratado com upadacitinibe em estudos clínicos que representam 5.263 pacientes-ano de exposição ao medicamento, dos quais 2.972 foram expostos a upadacitinibe por no mínimo um ano. Nos estudos de Fase 3, 2.630 pacientes receberam no mínimo 1 dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.607 foram expostos por no mínimo um ano.

Três estudos controlados por placebo foram integrados (1.035 pacientes com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia e 1.042 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 12-14 semanas após início do tratamento.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de gravidade decrescente.

- Infecções e infestações

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pneumonia, herpes zoster, herpes simples**, candidíase oral

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos)

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipercolesterolemia (aumento de colesterol no sangue), hipertrigliceridemia (aumento dos triglicérides no sangue)

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tosse

- Distúrbios gastrointestinais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea (enjôo)

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): pirexia (febre)

- Investigações

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento de creatina fosfoquinase no sangue (CPK), aumento de ALT, aumento de AST, aumento de peso

*ITRS inclui: sinusite aguda, laringite, nasofaringite (infecção do nariz e faringe), dor orofaríngea, faringite (infecção da faringe), faringotonsilite (infecção das amígdalas e faringe), rinite, sinusite, tonsilite, infecção viral do trato respiratório superior

** Herpes simplex inclui herpes oral

Reações Adversas Específicas

Infecções

Em estudos clínicos controlados por placebo, em pacientes com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 27,4% em comparação a 20,9% no grupo placebo. Em estudos controlados com metotrexato (MTX), a frequência de infecção em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 19,5% em comparação a 24,0% no grupo MTX. A taxa geral de infecções a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 (2630 pacientes) foi de 93,7 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 1,2% em comparação a 0,6% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,4% no grupo MTX. A taxa geral crônica de infecções graves para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 3,8 eventos a cada 100 pacientes-anos. As infecções sérias relatadas mais frequentemente foram pneumonia e celulite. A taxa de infecções sérias permaneceu estável com a exposição a longo prazo.

Houve uma taxa mais elevada de infecções graves em pacientes com idade ≥ 75 anos, embora os dados sejam limitados.

Tuberculose

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, não houve casos ativos de tuberculose relatados em qualquer grupo de tratamento. Em estudos controlados com MTX, não houve casos em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou no grupo MTX. A taxa geral de tuberculose ativa a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,1 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Infecções Oportunistas (excluindo tuberculose)

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,5% em comparação a 0,3% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve casos de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 0,2% no grupo MTX. A taxa geral de infecções oportunistas a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Malignidades

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de malignidades, excluindo câncer de pele não melanoma (CPNM) em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de $< 0,1\%$ em comparação a $< 0,1\%$ no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de malignidades, excluindo CPNM, em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,2% no grupo MTX.

A taxa geral de incidência de malignidades excluindo CPNM a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg no programa de desenvolvimento clínico, foi 0,8 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Perfurações Gastrointestinais

Em estudos clínicos controlados por placebo, em pacientes com histórico de uso de DMARDs, a frequência de perfurações gastrointestinais no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,2% em comparação a 0% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve perfurações gastrointestinais em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou grupo MTX. A taxa geral de perfuração gastrointestinal a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,08 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Trombose

Em estudos clínicos controlados por placebo, em pacientes com histórico de uso de DMARDs, houve dois eventos de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação a um evento no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, houve um evento de trombose venosa em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e não houve eventos no grupo MTX. A taxa geral de incidência de eventos de trombose venosa a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Elevações de transaminases hepáticas

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, elevações de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) de ≥ 3 x limite superior da normalidade (LSN) em no mínimo uma medição foram observadas em 2,1% e 1,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,5% e 0,7%, respectivamente, dos pacientes tratados com placebo. A maior parte dos casos de elevações de transaminase hepática foi assintomática e temporária.

Em estudos controlados com MTX, por até 12/14 semanas, elevações de ALT e AST de ≥ 3 x LSN em no mínimo uma medição foram observadas em 0,8% e 0,4% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,9% e 0,9%, respectivamente, dos pacientes tratados com MTX. O padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram estáveis com o tempo, inclusive em um estudo de extensão a longo prazo.

Elevações lipídicas

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL. As elevações de colesterol LDL e HDL tiveram seu pico até a semana 8 e permaneceram estáveis posteriormente. Em estudos controlados, por até 12/14 semanas, as alterações desde o valor basal nos parâmetros lipídicos em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg são resumidos abaixo:

- Aumento de colesterol LDL médio em 0,38 mmol/L.
- Aumento de colesterol HDL médio em 0,21 mmol/L.
- A proporção LDL/HDL médio permaneceu estável.
- Aumento de triglicerídeos médios em 0,15 mmol/L.

Elevações de creatina fosfoquinase

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, foram observados aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK). Foram relatadas elevações de CPK > 5 x LSN em 1,0% e 0,3% dos pacientes por 12/14 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. A maior parte das elevações > 5 x LSN foi temporária e não necessitou de descontinuação do tratamento. Os valores médios de CPK aumentaram até a semana 4, e então permaneceram estáveis no valor aumentado posteriormente, inclusive com terapia prolongada.

Neutropenia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm³ em no mínimo uma medição nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a CAN (contagem absoluta de neutrófilos) < 1.000 células/mm³. O padrão e a incidência de reduções nas contagens de neutrófilos permaneceram estáveis em um valor menor que o basal com o tempo, inclusive com a terapia prolongada.

Linfopenia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ em no mínimo uma medição nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente.

Anemia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções de hemoglobina abaixo de 8 g/dL em no mínimo uma medição nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo.

Artrite Psoriásica

Um total de 1.827 pacientes com artrite psoriásica foram tratados com upadacitinibe em estudos clínicos representando 1.639,2 pacientes-ano de exposição, dos quais 722 foram expostos ao upadacitinibe por pelo menos um ano. Nos estudos de fase 3, 907 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 359 foram expostos por pelo menos um ano.

Dois estudos controlados por placebo foram integrados (640 pacientes em uso de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, e 635 pacientes em uso de placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 24 semanas após o início do tratamento.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Durante o período de 24 semanas controlado por placebo, as frequências de herpes zoster e herpes simples foram > 1% (1,1% e 1,4%, respectivamente) com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 0,8% e 1,3%, respectivamente, com placebo. Também foi observada uma incidência mais alta de acne e bronquite em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (1,3% e 3,9%, respectivamente) em comparação com placebo (0,3% e 2,7%, respectivamente).

Espondilite Anquilosante

Um total de 596 pacientes com espondilite anquilosante foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em dois estudos clínicos, representando 577,3 pacientes-ano de exposição, dos quais 228 foram expostos a RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg por pelo menos um ano.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com espondilite anquilosante ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Não foram identificadas novos achados de segurança.

Espondiloartrite axial não radiográfica

Um total de 187 pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg no estudo clínico, representando 116,6 pacientes-ano de exposição, dos quais 35 foram expostos a RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg por pelo menos um ano.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Nenhuma nova descoberta de segurança foi identificada.

Dermatite Atópica

Um total de 3.096 pacientes com dermatite atópica foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) em estudos clínicos, o equivalente a 10.222 pacientes-ano de exposição, dos quais 2.652 foram expostos ao upadacitinibe por pelo menos um ano. Nos estudos globais de fase 3, 1.337 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.130 foram expostos por pelo menos um ano e 1.346 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 1.179 foram expostos por pelo menos um ano.

Quatro estudos globais controlados por placebo (um estudo de fase 2 e três estudos de fase 3) foram integrados (899 pacientes receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, 906 pacientes receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, uma vez ao dia e 902 pacientes receberam placebo), para avaliação da segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, em comparação ao placebo, por até 16 semanas depois do início do tratamento.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção:

muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de gravidade decrescente*.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior (ITRS**).

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): herpes simples***, herpes zoster, foliculite, influenza.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pneumonia, candidíase oral.

- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Câncer de pele não melanoma*****

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): neutropenia, anemia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): tosse.

- Distúrbios gastrointestinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náusea, dor abdominal****.

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): pirexia, fadiga.

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de peso.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): aumento de ALT, aumento de AST.

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): acne.

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): urticária.

- Distúrbios do sistema nervoso:

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dor de cabeça.

*Não inclui pacientes dos subestudos suplementares para adolescentes.

**ITRS inclui: laringite, laringite viral, nasofaringite, dor orofaríngea, abscesso faríngeo, faringite, faringite estreptocócica, faringotonsilite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, rinofaringite, sinusite, amigdalite, amigdalite bacteriana, infecção do trato respiratório superior, faringite viral, infecção do trato respiratório superior.

***Herpes simples inclui: herpes genital, herpes simples genital, dermatite herpetiforme, herpes oftálmico, herpes simples, herpes nasal, herpes simples oftálmico, infecção por vírus de herpes, herpes oral.

****Dor abdominal inclui dor abdominal e dor abdominal superior.

*****Apresentado como termos agrupados

O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) no tratamento em longo prazo, até a Semana 260, foi similar ao perfil de segurança observado na semana 16.

Reações adversas específicas

Infecções

Em estudos clínicos controlados por placebo, a frequência de infecções ao longo de 16 semanas, nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 39% e 43%, respectivamente, em comparação a 30% no

grupo placebo. A taxa de infecções em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 82,6 e 92,7 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Em estudos clínicos controlados por placebo, a frequência de infecção grave ao longo de 16 semanas, nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,8% e 0,4%, respectivamente, em comparação a 0,6% no grupo placebo. A taxa de infecções graves em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 2,2 e 2,6 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente. A infecção grave relatada com mais frequência foi pneumonia.

Tuberculose

Em estudos clínicos controlados por placebo durante 16 semanas, não houve casos ativos de tuberculose relatados em nenhum dos grupos de tratamento. A taxa geral de tuberculose avaliada em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi < 0,1 eventos por 100 pacientes-ano.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)

A infecção oportunista (excluindo TB e herpes zoster) mais frequentemente relatada nos estudos globais de dermatite atópica foi eczema herpético. Em estudos clínicos controlados por placebo, a frequência de eczema herpético ao longo de 16 semanas, nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,7% e 0,8%, respectivamente, em comparação a 0,4% no grupo placebo. A taxa de eczema herpético avaliada em longo prazo até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 1,5 e 1,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

A taxa de herpes zoster avaliada em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 3,2 e 5,3 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Malignidade

Em estudos clínicos controlados por placebo, a frequência de malignidades excluindo CPNM ao longo de 16 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0% e 0,4%, respectivamente, em comparação a 0% no grupo placebo. A taxa de incidência de neoplasias malignas excluindo CPNM, em longo prazo até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,7 e 0,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Perfurações gastrointestinais

Não houve casos de perfurações gastrointestinais relatados em nenhum dos grupos de tratamento nos estudos controlados por placebo. A taxa de incidência de perfuração gastrointestinal em longo prazo, até a Semana 260, para ambos os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi < 0,1 eventos por 100 pacientes-ano.

Trombose

Em estudos controlados por placebo durante 16 semanas, não houve eventos de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda), nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, em comparação com 1 evento (0,1%) no grupo placebo. A taxa de incidência de trombose venosa avaliada em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi 0,1 e 0,2 por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Elevações de transaminases hepáticas

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foi observada a elevação da alanina transaminase (ALT) ≥ 3 x o limite superior da normalidade (LSN), em pelo menos uma dosagem, em 0,7%, 1,4% e 1,1% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. Nestes ensaios, houve elevações de aspartato transaminase (AST) ≥ 3 x limite superior da normalidade (LSN), em pelo menos uma dosagem, em 1,2%, 1,1% e 0,9% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. A maioria dos casos de elevações das transaminases hepáticas foi assintomática e transitória. O padrão e a incidência de elevação em ALT/AST permaneceram estáveis ao longo do tempo, incluindo em estudos de extensão de longo prazo.

Elevações de lipídios

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos relacionados à dose nas frações lipídicas, incluindo colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL. As alterações nas frações lipídicas, em relação ao período basal, relatadas em estudos controlados por até 16 semanas, resumem-se abaixo:

- O colesterol LDL médio aumentou 0,21 mmol/L e 0,34 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- O colesterol HDL médio aumentou 0,19 mmol/L e 0,24 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- A razão LDL/HDL média permaneceu estável.
- A média de triglicerídeos aumentou 0,09 mmol/L e 0,09 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

Pequenos aumentos no colesterol LDL foram observados após a semana 16.

Elevações de creatina fosfoquinase

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foram observados aumentos dos valores de relacionados à dose da creatina fosfoquinase (CPK). Elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 3,3%, 4,4% e 1,7% dos pacientes, ao longo de 16 semanas, nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. A maioria das elevações > 5 x LSN foram transitórias e não exigiram a descontinuação do tratamento.

Neutropenia

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, diminuições relacionadas à dose na contagem de neutrófilos relacionadas à dose, abaixo de 1.000 células/mm³ em pelo menos uma dosagem, ocorreram em 0,4%, 1,3% e 0% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a ANC <1000 células/mm³. O padrão e a incidência de diminuições na contagem de neutrófilos se estabilizaram em um valor inferior ao do período basal ao longo do tempo, mesmo com terapia prolongada.

Linfopenia

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, diminuições na contagem de linfócitos abaixo de 500 células/mm³, em pelo menos uma dosagem, ocorreram em 0,1%, 0,3% e 0,1% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente.

Anemia

Em estudos controlados por placebo, a hemoglobina diminuiu para níveis abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma dosagem em 0%, 0,1% e 0% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente.

População pediátrica

Um total de 541 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos e peso corporal não inferior a 40 kg, com dermatite atópica, foram tratados nos estudos globais de fase 3 (n = 343) e nos subestudos suplementares para adolescentes (n = 198), dos quais 264 foram expostos a 15 mg e 265 foram expostos a 30 mg. O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi semelhante em adolescentes (a partir de 12 anos) e adultos até a Semana 260. A taxa de incidência em longo prazo de reação adversa ao medicamento de papiloma cutâneo (verrugas) até a Semana 260 para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 2,2 e 3,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU)

RINVOQ® (upadacitinibe) tem sido estudado em pacientes com RCU ativa moderada a grave em um estudo de fase 2b e em 3 estudos clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 e UC-3) randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de extensão de longo prazo com um total de 1.313 pacientes representando 3.537 pacientes-anos de exposição, dos quais um total de 959 pacientes foram expostos por pelo menos um ano. Nos estudos de indução (fase 2b, UC-1 e UC-2), 719 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, dos quais 513 foram expostos por 8 semanas e 127 pacientes foram expostos por até 16 semanas.

No estudo de manutenção UC-3 e no estudo de extensão de longo prazo, 285 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 193 foram expostos por pelo menos um

ano e 291 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 214 foram expostos por pelo menos um ano.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): herpes zoster**, herpes simples**, foliculite, influenza.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pneumonia**.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): neutropenia**, linfopenia**.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hipercolesterolemia**, hiperlipidemia**.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): acne**, exantema**

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): pirexia

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST.

- Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): câncer de pele não melanoma**

**Apresentado como termos agrupados

O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) com tratamento de longo prazo foi consistente com o do período controlado por placebo.

Reações adversas específicas

Infecções

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infecção ao longo de 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e no grupo placebo foi de 20,7% e 17,5%, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infecção durante 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 40,4% e 44,2%, respectivamente, e de 38,8% no grupo placebo. A taxa de infecção no longo prazo para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 64,5 e 77,8 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Infecções graves

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infecção grave ao longo de 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e no grupo placebo foi de 1,3% e 1,3%, respectivamente. Nenhuma infecção grave adicional foi observada durante 8 semanas de tratamento de indução prolongado com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infecção grave durante 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,6%, e 3,2%, respectivamente, e 3,3% no grupo placebo. A taxa de infecção grave a longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,0 e 4,6 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

A infecção grave mais frequentemente relatada nos estudos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) foi a pneumonia por COVID-19.

Tuberculose

Nos estudos clínicos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), houve 1 caso de tuberculose ativa relatado em um paciente recebendo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg durante o estudo de extensão de longo prazo.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, a frequência de infecções oportunistas (excluindo tuberculose e herpes zoster) no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg foi de 0,4% e no grupo placebo foi de 0,3%. Não foram observadas infecções oportunistas adicionais (excluindo tuberculose e herpes zoster) durante o tratamento por indução prolongado de 8 semanas com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, a frequência de infecção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster) foi de 0,8% no grupo placebo e nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg. A taxa de infecção oportunista no longo prazo (excluindo tuberculose e herpes zoster) para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,3 e 0,6 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

O herpes zoster foi relatado em 0 pacientes tratados com placebo e em 4 pacientes (3,8 por 100 pacientes-anos) tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg por 8 semanas. Em pacientes que receberam tratamento por indução de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg por até 16 semanas em UC-1 e UC-2, foi relatado herpes zoster em 5 pacientes (12,9 por 100 pacientes-anos). A taxa de herpes zoster de longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 4,5 e 7,2 eventos por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Malignidade

Nos estudos de indução controlados por placebo, não houve relatos de malignidade. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de malignidades, excluindo CPNM (Câncer de Pele Não-Melanoma) nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,4% e 0,8%, respectivamente, e 0,4% no grupo placebo. A taxa de incidência de malignidades no longo prazo, excluindo CPNM para o RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,7 e 0,4 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Perfurações gastrointestinais

No período de manutenção controlado por placebo, foi relatada perfuração gastrointestinal em 1 paciente tratado com placebo (1,5 por 100 pacientes-ano) e em nenhum paciente tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg. No estudo de extensão de longo prazo, 1 paciente tratado com RINVOQ® 15 mg (0,1 por 100 pacientes-ano) e 1 paciente tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (<0,1 por 100 pacientes-ano) relataram tais eventos.

Trombose

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) durante 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg foi de 0,1% e 0,3% no grupo placebo, respectivamente. Nenhum evento adicional de trombose venosa foi relatado com o tratamento de indução prolongado com RINVOQ® (upadacitinibe) de 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de trombose venosa ao longo de 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,8% e 0,8%, respectivamente, e 0% no grupo placebo. A taxa de incidência de trombose venosa no longo prazo para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,7 e 0,6 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Elevações da transaminase hepática

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, as elevações da alanina transaminase (ALT) e da aspartato transaminase (AST) ≥ 3 x o limite superior normal (LSN) em pelo menos uma medição foram observadas em 1,5% e 1,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0% e 0,3% com placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, elevações de ALT ≥ 3 x LSN em pelo menos uma medição foram observadas em 2,0% e 4,4% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e 1,2% com placebo, respectivamente. Elevações da AST ≥ 3 x LSN em pelo menos uma medida foram observadas em 1,6% e 2,0% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e 0,4% com placebo, respectivamente. A maioria dos casos

de elevações da transaminase hepática foi assintomático e transitório. O padrão e a incidência de elevações de ALT/AST permaneceram geralmente estáveis ao longo do tempo, inclusive em estudos de extensão de longo prazo.

Elevações lipídicas

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL, em estudos de indução e manutenção controlados por placebo durante 8 e 52 semanas, respectivamente. As alterações basais nos parâmetros lipídicos estão resumidas abaixo:

- O colesterol total médio aumentou 0,95 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,87 mmol/L e 1,19 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- O HDL médio aumentou 0,44 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,24 mmol/L e 0,34 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- O LDL médio aumentou 0,52 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,64 mmol/L e 0,80 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- O triglicérides médio diminuiu 0,05 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e mudou para 0,02 mmol/L e 0,12 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

Elevações da creatina fosfoquinase

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, observou-se aumento dos valores de creatina fosfoquinase (CPK). As elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 2,2% e 0,3% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 4,4% e 6,8% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 1,2% no grupo placebo, respectivamente. A maioria das elevações > 5 x LSN foi transitória e não houve necessidade de descontinuação do tratamento.

Neutropenia

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, a diminuição nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm³ em pelo menos uma medição ocorreu em 2,8% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0% no grupo placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm³ em pelo menos uma medição ocorreu em 0,8% e 2,4% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 0,8% no grupo placebo, respectivamente.

Linfopenia

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ em pelo menos uma medição ocorreu em 2,0% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,8% no grupo placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas, reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ em pelo menos uma medição ocorreu em 1,6% e 1,2% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 0,8% no grupo placebo, respectivamente.

Anemia

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, reduções da hemoglobina abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma medição ocorreu em 0,3% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e em 2,1% no grupo placebo. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, reduções da hemoglobina abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma medição ocorreu em 0% e 0,4% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 1,2% no grupo placebo, respectivamente.

Doença de Crohn

RINVOQ® (upadacitinibe) foi estudado em pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave em três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo de Fase 3 (CD-1, CD-2 e CD-3) com um total de 833 pacientes representando 1203 pacientes-anos de exposição, dos quais um total de 536 pacientes foram expostos por pelo menos um ano. Nos estudos de indução (CD-1 e CD-2), 674 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg durante o período controlado por placebo, dos quais 592 foram expostos por 12 semanas e 142 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg durante o período de tratamento prolongado. No estudo de manutenção CD-3, 221 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 89 foram expostos por pelo menos um ano e 229 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 107 foram expostos por pelo menos um ano. Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com DC, tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RINVOQ® (upadacitinibe).

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior (ITRS^{*a}) (infecções na garganta e nariz).

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): bronquite^a, herpes zoster^a (erupção cutânea dolorosa com bolhas), herpes simples^a (herpes labial), foliculite^a (inflamação (inchaço) dos folículos capilares), influenza^a, pneumonia^a (febre, falta de ar e tosse com muco).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): candidíase oral (aftas na boca (manchas brancas na boca)).

- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): câncer de pele não melanoma^a

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): anemia^a (diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos), neutropenia^a (níveis diminuídos de glóbulos brancos demonstrados em análises ao sangue).

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hipercolesterolemia^a (aumento dos níveis de colesterol, um tipo de gordura no sangue), hiperlipidemia^a (aumento dos níveis sanguíneos de lipídios (gorduras)).

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): acne^a

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): fadiga (sentindo-se estranhamente cansado e fraco), pirexia (febre).

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento dos níveis sanguíneos de uma enzima chamada creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas (ALT e AST).

- Distúrbios do sistema nervoso

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dor de cabeça^a

^a Apresentado como termo agrupado

Reações Adversas Específicas

Perfurações gastrointestinais

Durante o período controlado por placebo nos estudos clínicos de indução de Fase 3, foi relatada perfuração gastrointestinal em 1 paciente (0,1%) tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e em nenhum paciente

tratado com placebo, por 12 semanas. Em todos os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg (n=938) durante os estudos de indução, foi relatada perfuração gastrointestinal em 4 pacientes (0,4%). No período de longo prazo controlado por placebo, a perfuração gastrointestinal foi relatada em 1 paciente de cada grupo, placebo (0,7 por 100 pacientes-ano), RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (0,4 por 100 pacientes-ano) e RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (0,4 por 100 pacientes-ano). Em todos os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg na terapia de resgate (n=336), foi relatada perfuração gastrointestinal em 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-ano) no tratamento de longo prazo.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após-aprovação de RINVOQ® (upadacitinibe). Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.
- Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: alteração da coloração do sêmen (azul ou verde)

Ocorreram relatos de casos de alteração da coloração do sêmen (azul ou verde) em pacientes que utilizavam RINVOQ® (upadacitinibe). A maioria dos relatos ocorreu com a dose de 45 mg de RINVOQ® (upadacitinibe). Não foram relatadas reações adversas clinicamente relevantes associadas à alteração da coloração do sêmen.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

O upadacitinibe foi administrado em estudos clínicos em doses equivalentes na AUC (área sob a curva) diária a até 60 mg, em liberação prolongada, uma vez ao dia. Os eventos adversos foram comparáveis aos observados em doses menores e não foram identificadas toxicidades específicas. Aproximadamente 90% de upadacitinibe na circulação sistêmica é eliminado no período de 24 horas da administração (na variação de doses avaliadas em estudos clínicos). Em caso de superdose, recomenda-se que você procure seu médico. Você deve ser monitorado quanto aos sinais e sintomas de reações adversas. Pacientes que venham desenvolver reações adversas deverão receber tratamento adequado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0017

Produzido por:

AbbVie Ireland NL B.V.
Sligo - Irlanda

Importado e Registrado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

abbvie

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU32