I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RINVOQ®
upadacitinibe

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

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
upadacitinibe.....15 mg
(equivalente a 15,40 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).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
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 de 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).

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) 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.

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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? /
RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave.

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 dermátomos, candidíase oral/esofágica e criptococos 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 predispô-los à infecção.

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.

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 uma tosse persistente, febre, sudorese noturna e perda de peso durante 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?"**). Informe seu médico caso você apresente uma erupção cutânea dolorosa com bolhas durante 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 vivas ou inativadas 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 de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe), recomenda-se que você tenha todas as vacinas atualizadas, incluindo vacinações profiláticas contra zoster, de acordo com as diretrizes atuais de vacinação.

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.
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 câncer de pele não melanoma (NMSC) tratado com sucesso ou ao considerar manter o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvam uma malignidade.

Câncer de pele não melanoma: cânceres de pele não melanoma 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.

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 (CAN <1000 células/mm^3). 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/mm^3 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 no 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 ALT ou 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. 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.

- 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.

Cuidados e advertências para populações especiais:
- Uso pediátrico: 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.

- Gravidez: os dados limitados em humanos com RINVOQ® (upadacitinibe) não são suficientes para informar o risco associado à droga sobre má formação ao nascimento e aborto espontâneo em gestantes.
Com base em estudos em animais, upadacitinibe possui o potencial de afetar um feto em desenvolvimento.
Em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, upadacitinibe demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos quando animais prenhes receberam upadacitinibe durante o período de organogênese. Além disso, em um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, a administração de upadacitinibe não resultou em efeitos relacionados à droga nas mães ou filhotes.

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

- Mulheres em idade fértil: em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, upadacitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos.
Você deverá utilizar contracepção efetiva para evitar uma gravidez durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), e por no mínimo 4 semanas após a última dose. Procure seu médico caso engravide.

- Fertilidade: com base em achados em ratos, o tratamento com upadacitinibe não reduz a fertilidade em machos ou fêmeas de potencial reprodutor.

- 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.

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

Interações medicamentosas

Inibidores potentes de CYP3A4
A exposição ao upadacitinibe é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol). RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser utilizado com cautela em pacientes que recebem tratamento crônico com inibidores potentes de CYP3A4.

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 a 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?
RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC) 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 apresenta coloração roxa biconvexo, oblongo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação ‘a15’ 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?
- Dose recomendada
A dose oral recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia com ou sem alimento.
RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras DMARDs convencionais sintéticas.
RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro com água aproximadamente no mesmo horário a cada dia.
Não interrompa a administração de RINVOQ® (upadacitinibe) sem conversar primeiro com seu médico.
É importante que você não 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.

- Dose esquecida
Administrar (tomar) a dose tão logo possível caso você se esqueça de tomar uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe). A próximadose deverá ser administrada no horário regularmente agendado.

- Interrupção de dose
Recomenda-se que RINVOQ® (upadacitinibe) não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm^3, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm^3 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?"**).
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?"**).

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: 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.

- Pacientes idosos: dos 4381 pacientes tratados nos cinco estudos clínicos de fase 3, um total de 906 pacientes com artrite reumatoide 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 em idosos.

- Pacientes com comprometimento renal (dos rins): não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave. O uso de RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em indivíduos com nefropatia 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.

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 do 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
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 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 com placebo foram integrados (1035 pacientes com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia e 1042 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 (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10), incomum (≥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 (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 simplex**, 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 amigdalas 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 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 (NMSC) 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 Câncer de Pele não Melanoma 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 NMSC a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg no programa de estudo clínico foi 0,8 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Perfurações Gastrointestinais
Em estudos clínicos controlados por placebo 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 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 VTE (tromboembolismo venoso) 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 VTE 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 (ULN) 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 ULN 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 ULN 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 ULN 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/mm^3 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/mm^3. 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/mm^3 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.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 ou cirurgião-dentista.

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

O upadacitinibe foi administrado em estudos clínicos até doses equivalentes na AUC (área sob a curva) diária de 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 são eliminados no período de 24 horas da administração (na variação de doses avaliadas em estudos clínicos). Em caso de uma 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

MS: 1.9860.0017

Farm. Resp.: Joyce M. C. Camargo

CRF-SP nº 17.077

Fabricado por:
AbbVie Ireland NL B.V. - Sligo - Irlanda

Embalado por:
AbbVie Inc.
1 N. Waukegan Rd, North Chicago – EUA

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

BU01.06
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/02/2020.