ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LISRAYA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LISRAYA.

LISRAYA (brepocitinib) tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2026

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES y TROMBOSIS

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencias completo.

- **Mayor riesgo de infecciones bacterianas, micóticas, virales y oportunistas graves, incluida la tuberculosis (TB), que pueden llevar a la hospitalización o la muerte. Realice pruebas para detectar tuberculosis latente y activa antes del tratamiento con LISRAYA; trate si el resultado es positivo. Monitoree la presencia de TB activa, incluso si la prueba inicial de TB latente es negativa. Interrumpa LISRAYA si se presenta una infección grave hasta que esta se resuelva o se trate adecuadamente. (5.1)**
- **Se observó una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por causas cardiovasculares (CV), con otro inhibidor de la Janus cinasa (JAK) frente a los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF) en pacientes con artritis reumatoide (AR). LISRAYA no está aprobado para la AR. (5.2)**
- **Se han producido neoplasias malignas en pacientes tratados con LISRAYA. Se observó una tasa más alta de neoplasias malignas con otro inhibidor de la JAK frente a bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.3)**
- **Se produjeron eventos cardiovasculares adversos mayores (major adverse cardiovascular events, MACE) (muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con LISRAYA. Se observó una tasa más alta de MACE con otro inhibidor de la JAK frente a bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.4)**
- **Se han producido trombosis en pacientes tratados con LISRAYA. Se observó una tasa más alta de trombosis con otro inhibidor de la JAK frente a bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.5)**

INDICACIONES Y USO

LISRAYA es un inhibidor de la Janus cinasa (JAK) y de la tirosina cinasa 2 (TYK2) indicado para el tratamiento de la dermatomiositis en pacientes adultos. (1)

Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de LISRAYA en combinación con otros inhibidores de la JAK, otros inhibidores de TYK2 ni fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) biológicos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA, considere realizar una evaluación de infección tuberculosa (TB) activa y latente, pruebas de detección de hepatitis viral, un hemograma completo, pruebas basales de la función hepática y renal, verificar el estado de embarazo y actualizar las inmunizaciones. Evite el tratamiento con LISRAYA en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa, recuento absoluto de linfocitos inferior a 500 células/mm^3, recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1,000 células/mm^3 o nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dL. (2.1)
- La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos. (2.2)
- Consulte la Información de prescripción completa para conocer la interrupción recomendada de la dosis debido a anomalías de laboratorio. (2.3)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Tabletas: 30 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

LISRAYA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al brepocitinib o a cualquiera de los excipientes de LISRAYA. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves: evite el uso de LISRAYA durante una infección grave activa, incluidas las infecciones localizadas. (5.1)
- Reacciones de hipersensibilidad: se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves. Suspenda LISRAYA si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa. (5.6)
- Perforaciones gastrointestinales (GI): monitoree a los pacientes con riesgo de perforaciones GI y evalúe de inmediato a los pacientes que presenten síntomas. (5.7)
- Hipoglucemia en pacientes con diabetes: considere monitorear la glucosa en sangre con mayor frecuencia. Indique a los pacientes con diabetes que notifiquen a su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de hipoglucemia. (5.8)
- Anomalías de laboratorio: monitoree los recuentos de linfocitos y neutrófilos, la hemoglobina, las enzimas hepáticas, incluida la GGT, y los lípidos durante el tratamiento con LISRAYA. (5.9)
- Inmunizaciones: evite el uso junto con vacunas con virus vivos. (5.10)
- Toxicidad embriofetal: según estudios llevados a cabo en animales, LISRAYA puede causar daño fetal. Advierta a las pacientes con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto y recomiéndeles que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. (5.11, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (≥5% con LISRAYA y ≥2% más que con placebo) son infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, fatiga, infección de las vías urinarias, náuseas, bronquitis, artralgia, diarrea, dolor de espalda, caídas, influenza y acné. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Priovant Therapeutics, Inc. al 1-800-511-9141 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite *www.fda.gov/medwatch*.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: indique no amamantar durante el tratamiento con LISRAYA ni durante los 3 días posteriores a la última dosis. (8.2)
- Insuficiencia renal: no se recomienda el uso de LISRAYA en pacientes con insuficiencia renal grave. (8.6)
- Insuficiencia hepática: no se recomienda el uso de LISRAYA en pacientes con insuficiencia hepática grave. (8.7)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 8/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES Y TROMBOSIS
1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN RECOMENDADAS
2.1 Evaluaciones e inmunizaciones recomendadas antes del inicio del tratamiento
2.2 Dosis y administración recomendadas
2.3 Interrupción recomendada de la dosis
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Infecciones graves
5.2 Mortalidad
5.3 Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos
5.4 Eventos cardiovasculares adversos mayores
5.5 Trombosis
5.6 Reacciones de hipersensibilidad
5.7 Perforaciones gastrointestinales
5.8 Hipoglucemia en pacientes con diabetes
5.9 Anomalías de laboratorio
5.10 Inmunizaciones
5.11 Toxicidad embriofetal
6 REACCIONES ADVERSAS ESPECÍFICAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Efectos de otros medicamentos sobre LISRAYA
7.2 Efectos de LISRAYA sobre otros medicamentos
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia renal
8.7 Insuficiencia hepática
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, NEOPLASIAS MALIGNAS, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES Y TROMBOSIS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con LISRAYA tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, micóticas, virales y oportunistas graves que pueden provocar hospitalización o la muerte.

Infecciones informadas con el uso de inhibidores de la Janus cinasa (JAK), incluido LISRAYA:

- **Tuberculosis (TB) activa, que puede manifestarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Evalúe a los pacientes y realice pruebas para detectar infección tuberculosa latente y activa antes y durante el tratamiento con LISRAYA. Si el resultado es positivo, trate la TB. Monitoree a todos los pacientes para detectar TB activa durante el tratamiento, incluidos aquellos que hayan obtenido un resultado negativo en la prueba de infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA.**
- **Infecciones micóticas invasivas. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales (incluido el herpes zóster) y otras infecciones causadas por patógenos oportunistas.**

Evite el uso de LISRAYA en pacientes con una infección grave activa, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios de LISRAYA en pacientes con infección crónica o recurrente antes de iniciar el tratamiento. Monitoree de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con LISRAYA. Si se presenta una infección grave, interrumpa el tratamiento con LISRAYA hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

MORTALIDAD

Se observó una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por causas cardiovasculares, con otro inhibidor de la Janus cinasa (JAK) en comparación con los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con artritis reumatoide (AR) *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].* LISRAYA no está aprobado para su uso en pacientes con AR.

NEOPLASIA MALIGNA

Se han producido neoplasias malignas en pacientes tratados con LISRAYA. Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas (excepto cáncer de piel no melanoma), linfomas y cáncer de pulmón con otro inhibidor de la JAK en comparación con los bloqueadores del TNF en pacientes con AR. LISRAYA no está aprobado para su uso en pacientes con AR. Los pacientes que fuman actualmente o los exfumadores tienen un riesgo aún mayor *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES

Se han producido eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con LISRAYA. Se observó una tasa más alta de MACE con otro inhibidor de la JAK en comparación con los bloqueadores del TNF en pacientes con AR. LISRAYA no está aprobado para su uso en pacientes con AR. Los pacientes que fuman actualmente o los exfumadores tienen

un riesgo aún mayor. Suspenda LISRAYA en pacientes que hayan presentado un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

TROMBOSIS

Se han producido casos de trombosis, entre las que se incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial, en pacientes tratados con inhibidores de la JAK por afecciones inflamatorias, incluido LISRAYA. Muchas de estas reacciones adversas fueron graves y algunas provocaron la muerte. Se observó una tasa más alta de trombosis con otro inhibidor de la JAK en comparación con los bloqueadores del TNF en pacientes con AR. LISRAYA no está aprobado para su uso en pacientes con AR. Evite LISRAYA en pacientes que puedan presentar riesgo de trombosis. Si se presentan síntomas de trombosis, suspenda LISRAYA, evalúe de inmediato y administre el tratamiento adecuado *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

1 INDICACIONES Y USO

LISRAYA está indicado para el tratamiento de la dermatomiositis en pacientes adultos.

Limitaciones de uso

No se recomienda el uso de LISRAYA en combinación con otros inhibidores de la JAK, otros inhibidores de TYK2 ni DMARD biológicos.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN RECOMENDADAS

2.1 Evaluaciones e inmunizaciones recomendadas antes del inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA, considere realizar lo siguiente:

- Evaluación de infección tuberculosa (TB) activa y latente: si el resultado es positivo, trate la TB antes del tratamiento con LISRAYA *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas: no se recomienda el uso de LISRAYA en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Hemograma completo: evite LISRAYA en pacientes con recuento absoluto de linfocitos inferior a 500 células/mm^3, recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1,000 células/mm^3 o nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dL *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.
- Pruebas basales de la función hepática y renal: no se recomienda LISRAYA en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)]*.
- Estado de embarazo: verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes del tratamiento con LISRAYA *[consulte Advertencias y precauciones (5.11) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.
- Actualice las inmunizaciones de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

2.2 Dosis y administración recomendadas

La dosis recomendada de LISRAYA es de 30 mg una vez al día, administrada por vía oral con o sin alimentos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

2.3 Interrupción recomendada de la dosis

Infecciones

Si un paciente presenta una infección grave, incluida una infección oportunista grave, interrumpa el tratamiento con LISRAYA hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Anomalías de laboratorio
Es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con LISRAYA para el manejo de anomalías de laboratorio, según se describe en la Tabla 1 *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.

Tabla 1: Interrupciones recomendadas de la dosis por anomalías de laboratorio

Parámetro de laboratorio	**Acción**
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	Interrumpa el tratamiento con LISRAYA si el ANC es inferior a 1,000 células/mm^3; el tratamiento puede reiniciarse una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	Interrumpa el tratamiento con LISRAYA si el ALC es inferior a 500 células/mm^3; el tratamiento puede reiniciarse una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor
Hemoglobina (Hb)	Interrumpa el tratamiento con LISRAYA si la Hb es inferior a 8 g/dL; el tratamiento puede reiniciarse una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor
Transaminasas hepáticas (ALT/AST)	Interrumpa el tratamiento con LISRAYA si se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, hasta que se descarte este diagnóstico.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
Tabletas: 30 mg de brepocitinib; de color rosa, con forma de cápsula, de liberación inmediata, recubiertas con película y con "BT30" grabado en uno de los lados

4 CONTRAINDICACIONES
LISRAYA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a brepocitinib o a cualquiera de los excipientes de LISRAYA *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Infecciones graves
LISRAYA aumenta el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones bacterianas, micóticas, virales y oportunistas graves que pueden provocar hospitalización o la muerte. Las infecciones graves más frecuentes reportadas con LISRAYA fueron neumonía y sepsis *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Otras infecciones reportadas con el uso de inhibidores de la JAK, incluido LISRAYA, fueron tuberculosis, que puede presentarse como enfermedad pulmonar o extrapulmonar; infecciones micóticas invasivas, que pueden presentarse como enfermedad diseminada en lugar de localizada; infecciones bacterianas; infecciones virales (incluido el herpes zóster) y otras infecciones debidas a patógenos oportunistas.

Evite el uso de LISRAYA en pacientes con una infección grave activa, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar LISRAYA en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la TB;
- con antecedentes de una infección grave o infección oportunista;
- que hayan residido o viajado a áreas donde la TB o las micosis son endémicas; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Monitoree de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con LISRAYA. Si un paciente presenta una infección grave, incluida una infección

oportunista grave, interrumpa el tratamiento con LISRAYA hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. En los pacientes que presenten una infección nueva durante el tratamiento con LISRAYA, complete las pruebas diagnósticas de inmediato, inicie el tratamiento antimicrobiano adecuado y monitoree de cerca a los pacientes. LISRAYA puede reanudarse una vez que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Tuberculosis
Evalúe a los pacientes y realice pruebas para detectar infección tuberculosa latente y activa antes y durante la administración de LISRAYA. Si el resultado es positivo, trate la TB antes del tratamiento con LISRAYA.

Considere administrar tratamiento antituberculoso antes de iniciar LISRAYA en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en quienes no pueda confirmarse un ciclo de tratamiento adecuado. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la TB para ayudar a determinar si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente determinado.

Monitoree a los pacientes, incluidos aquellos con resultado negativo en la prueba de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con LISRAYA, para detectar signos y síntomas de TB activa durante el tratamiento con LISRAYA.

Reactivación viral
Se reportaron casos de reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster), en pacientes que recibieron LISRAYA. Si un paciente presenta herpes zóster, considere interrumpir LISRAYA hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA, realice pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Monitoree a los pacientes para detectar la reactivación de la hepatitis viral durante el tratamiento con LISRAYA. Los pacientes con resultados positivos para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes con resultados positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante el tratamiento con LISRAYA, consulte a un hepatólogo. No se recomienda LISRAYA en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa.

5.2 Mortalidad
En un estudio a gran escala, aleatorizado, de seguridad poscomercialización de otro inhibidor de la JAK en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por causas cardiovasculares, en los pacientes tratados con el inhibidor de la JAK que en los tratados con bloqueadores del TNF. Evalúe los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar el tratamiento con LISRAYA. LISRAYA no está aprobado para el tratamiento de la AR.

5.3 Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos
Se observaron neoplasias malignas en los ensayos clínicos de LISRAYA.

En un estudio a gran escala, aleatorizado, de seguridad poscomercialización de otro inhibidor de la JAK en pacientes con AR, se observaron tasas más altas de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma [non-melanoma skin cancer, NMSC]) y linfomas en los pacientes tratados con el inhibidor de la JAK que en aquellos tratados con bloqueadores del TNF. Se observó una mayor tasa de cáncer de pulmón en fumadores actuales o exfumadores tratados con el inhibidor de la JAK que en aquellos tratados

con bloqueadores del TNF. En este estudio, los fumadores actuales o exfumadores presentaron un riesgo aún mayor de neoplasias malignas en general. LISRAYA no está aprobado para el tratamiento de la AR.

Evalúe los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar el tratamiento con LISRAYA, particularmente en pacientes con una neoplasia maligna conocida (excepto un NMSC tratado con éxito) y en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna durante el tratamiento con LISRAYA.

Aconseje a los pacientes que limiten la exposición a la luz ultravioleta (UV) (natural o artificial) mediante el uso de ropa protectora y un protector solar de amplio espectro. Se recomienda realizar exámenes periódicos de la piel a los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

5.4 Eventos cardiovasculares adversos mayores

Se observaron eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, en pacientes tratados con LISRAYA durante los ensayos clínicos. En el ensayo clínico de dermatomiositis, denominado "Ensayo DM", que incluyó el tratamiento abierto, se produjeron MACE adjudicados en 3 pacientes (1.1 por cada 100 años-paciente) tratados con LISRAYA.

En un estudio a gran escala, aleatorizado, de seguridad poscomercialización de otro inhibidor de la JAK en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una tasa más alta de MACE con el inhibidor de la JAK que en los pacientes tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que fuman actualmente o los exfumadores tienen un riesgo aún mayor. LISRAYA no está aprobado para el tratamiento de la AR.

Evalúe los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar el tratamiento con LISRAYA, particularmente en pacientes que fuman actualmente o exfumadores y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. Informe a los pacientes sobre los síntomas de eventos cardiovasculares graves y las medidas que deben tomar si se presentan. Suspenda LISRAYA en pacientes que hayan presentado un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

5.5 Trombosis

Se han producido casos de trombosis, entre las que se incluyen trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y trombosis arterial, en pacientes tratados con inhibidores de la JAK por afecciones inflamatorias, incluido LISRAYA. Muchas de estas reacciones adversas fueron graves y algunas provocaron la muerte. En un estudio a gran escala, aleatorizado, de seguridad poscomercialización de otro inhibidor de la JAK en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron tasas más altas de trombosis en general, TVP y EP que en los pacientes tratados con bloqueadores del TNF. LISRAYA no está aprobado para el tratamiento de la AR.

Evite LISRAYA en pacientes que puedan tener un mayor riesgo de trombosis. Si un paciente presenta síntomas de trombosis, suspenda LISRAYA, evalúelo de inmediato y administre el tratamiento adecuado.

5.6 Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad en pacientes que recibieron LISRAYA. Algunos eventos fueron graves. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda LISRAYA e inicie el tratamiento adecuado.

5.7 Perforaciones gastrointestinales

Se han reportado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con inhibidores de la JAK, incluido LISRAYA.

Monitoree a los pacientes tratados con LISRAYA que puedan estar en riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis y aquellos que toman medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de perforación gastrointestinal, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o los corticosteroides). Si un paciente presenta dolor abdominal de nueva aparición durante el tratamiento con LISRAYA, evalúe de inmediato la posibilidad de una perforación gastrointestinal.

5.8 Hipoglucemia en pacientes con diabetes

LISRAYA puede causar hipoglucemia en pacientes con diabetes. Se han reportado casos de hipoglucemia, incluida hipoglucemia grave, tras el inicio de inhibidores de la JAK en pacientes con diabetes. Durante el tratamiento con LISRAYA, considere aumentar la frecuencia del monitoreo de la glucosa en sangre según esté indicado clínicamente en pacientes con diabetes. Indique a los pacientes con diabetes que notifiquen a su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de hipoglucemia.

5.9 Anomalías de laboratorio

Neutropenia

Se asoció el tratamiento con LISRAYA con una mayor incidencia de neutropenia (es decir, ANC inferior a 1,000 células/mm^3).

Evalúe los recuentos de neutrófilos al inicio y, posteriormente, según el manejo habitual del paciente. Evite iniciar LISRAYA e interrumpa el tratamiento con LISRAYA en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, ANC inferior a 1,000 células/mm^3) *[consulte Dosis y administración (2.1)]*.

Linfopenia

Se reportaron recuentos de ALC inferiores a 500 células/mm^3 en pacientes que recibieron LISRAYA.

Evalúe los recuentos de linfocitos al inicio y, posteriormente, según el manejo habitual del paciente. Evite iniciar LISRAYA o interrumpa el tratamiento con LISRAYA en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, inferior a 500 células/mm^3) *[consulte Dosis y administración (2.1)]*.

Anemia

Se reportaron disminuciones de los niveles de hemoglobina a menos de 8 g/dL en pacientes tratados con LISRAYA en ensayos clínicos.

Evalúe la hemoglobina al inicio y, posteriormente, según el manejo habitual del paciente. Evite iniciar LISRAYA o interrumpa el tratamiento con LISRAYA en pacientes con un nivel bajo de hemoglobina (es decir, inferior a 8 g/dL) *[consulte Dosis y administración (2.1)]*.

Lípidos

Se asoció el tratamiento con LISRAYA con aumentos en los parámetros lipídicos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Evalúe los parámetros lipídicos aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento con LISRAYA. Trate a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se asoció el tratamiento con LISRAYA con una mayor incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo. Evalúe las enzimas hepáticas, incluidas AST,

ALT y gamma-glutamil transferasa (GGT), al inicio y, posteriormente, según el manejo habitual del paciente. En pacientes con dermatomiositis, las elevaciones de AST y ALT pueden reflejar la actividad subyacente de la enfermedad de dermatomiositis y, por lo tanto, es importante solicitar la GGT. Evalúe de inmediato la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por fármacos (drug-induced liver injury, DILI). Si se observan aumentos de ALT o AST durante la atención habitual del paciente y se sospecha una DILI, interrumpa el tratamiento con LISRAYA hasta descartar la DILI.

5.10 Inmunizaciones
Evite el uso de vacunas con virus vivos inmediatamente antes y durante el tratamiento con LISRAYA. Antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA, actualice las inmunizaciones, incluidas las vacunas profilácticas contra la varicela-zóster o el herpes zóster, de acuerdo con las pautas de inmunización vigentes.

5.11 Toxicidad embriofetal
Según los hallazgos de estudios llevados a cabo en animales, LISRAYA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de brepocitinib a ratas y conejas preñadas, con exposiciones equivalentes a 1.6 y 3 veces la exposición correspondiente a la dosis máxima recomendada para humanos (maximum recommended human dose, MRHD), respectivamente, durante la organogénesis, provocó malformaciones esqueléticas fetales y un aumento de la pérdida posterior a la implantación. Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento. Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LISRAYA y durante 3 días después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS ESPECÍFICAS
Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Infecciones graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*
- Mortalidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*
- Trombosis *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Reacciones de hipersensibilidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*
- Perforaciones gastrointestinales *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Hipoglucemia en pacientes con diabetes *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*
- Anomalías de laboratorio *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se evaluó la seguridad de LISRAYA en pacientes adultos con dermatomiositis en un ensayo en fase 3, doble ciego y controlado con placebo, de 52 semanas (Ensayo DM) *[*consulte *Estudios clínicos (14)]*. En este ensayo, 241 pacientes adultos fueron asignados aleatoriamente para recibir LISRAYA 30 mg una vez

al día (81 pacientes), brepocitinib 15 mg una vez al día (dosis no aprobada) (81 pacientes) o placebo (79 pacientes) una vez al día durante 52 semanas.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥5% de los pacientes tratados con LISRAYA y en ≥2% más que en los pacientes tratados con placebo durante el período de 52 semanas controlado con placebo. Un total de 81 pacientes adultos con dermatomiositis estuvieron expuestos a LISRAYA durante este período.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en ≥5% de los pacientes adultos con dermatomiositis que recibieron LISRAYA y en ≥2% más que en los pacientes que recibieron placebo (Ensayo DM)

Reacción adversa (de cualquier gravedad)	**Placebo**	**LISRAYA**
	N=79 (%)	**N=81 (%)**
Infección de las vías respiratorias superiores	11	15
Dolor de cabeza	3	15
Fatiga	3	12
Infección de las vías urinarias	5	11
Náuseas	4	11
Bronquitis	4	10
Artralgia	8	10
Diarrea	5	9
Dolor de espalda	6	9
Caída	3	7
Influenza	4	6
Acné	0	6

Reacciones adversas específicas

Trombosis

Se observaron trombosis en los ensayos clínicos de LISRAYA. Durante el período de extensión abierto del Ensayo DM, se reportó un caso de trombosis arterial periférica en un paciente tratado con LISRAYA.

Infecciones en general

Durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, se reportaron infecciones en 45 pacientes (57%) tratados con placebo y en 56 pacientes (69%) tratados con LISRAYA. Las infecciones reportadas con mayor frecuencia con LISRAYA fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias, bronquitis y COVID-19.

- Infecciones graves: durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, se reportaron infecciones graves en un paciente (1%) tratado con placebo y en 8 pacientes (10%) tratados con LISRAYA. Las infecciones graves más comunes en los pacientes tratados con LISRAYA fueron neumonía (dos pacientes) y sepsis (dos pacientes).

- Reactivación viral: durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, se reportaron reactivaciones virales en 4 pacientes (5%) tratados con LISRAYA. Todas las reactivaciones virales con LISRAYA fueron casos de herpes zóster.

Anomalías de laboratorio

- Elevaciones de transaminasas hepáticas: durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM,
  - Se observaron valores de alanina aminotransferasa (ALT) ≥3 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) en 7 pacientes (9%) tratados con placebo y 8 pacientes (9.9%) tratados con LISRAYA.
  - Se observaron elevaciones de aspartato aminotransferasa (AST) ≥3 veces el límite superior de lo normal (ULN) en 3 pacientes (3.8%) tratados con placebo y 4 pacientes (4.9%) tratados con LISRAYA.
  - Se reportó un caso de probable lesión hepática inducida por el fármaco (patrón mixto con elevación marcada de GGT, bilirrubina normal y concentración concomitante baja de creatina cinasa [CK]) en un paciente que recibió brepocitinib 15 mg. El evento se resolvió tras la suspensión de brepocitinib.

- Elevaciones de lípidos: durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, se asoció el tratamiento con LISRAYA con aumentos del colesterol total, el colesterol HDL y el colesterol LDL. El aumento de los niveles de colesterol LDL y HDL alcanzó su punto máximo en la semana 8 y se mantuvo estable posteriormente. En el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, se resumen a continuación los cambios con respecto al valor inicial en los parámetros lipídicos de los pacientes tratados con LISRAYA:
  - El promedio del colesterol LDL aumentó 3.8 mg/dL.
  - El promedio del colesterol HDL aumentó 4.5 mg/dL.
  - El promedio de la relación LDL/HDL se mantuvo estable.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros medicamentos sobre LISRAYA

Tabaquismo

El tabaquismo causa la inducción de los niveles de CYP1A1 y CYP1A2. La exposición a brepocitinib en fumadores actuales es menor que en personas que no fuman actualmente, por lo que la eficacia de LISRAYA puede reducirse en fumadores *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

7.2 Efectos de LISRAYA sobre otros medicamentos

Sustratos de la P-gp y la BCRP

Brepocitinib es un inhibidor de la P-gp y la BCRP. El uso concomitante de LISRAYA con un sustrato de P-gp o BCRP administrado por vía oral puede aumentar la exposición sistémica del sustrato de P-gp o BCRP *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Sustratos de los transportadores OCT2 o MATE

Brepocitinib inhibe los transportadores de captación renal OCT2 y MATE (MATE1, MATE2-K) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. El uso concomitante de LISRAYA con medicamentos que son sustratos de los transportadores OCT2 y MATE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos. Monitoree de cerca a los pacientes cuando LISRAYA se use de manera concomitante con medicamentos que sean sustratos de los transportadores OCT2 o MATE y para los cuales cambios mínimos en la concentración plasmática del sustrato puedan provocar reacciones adversas graves.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los hallazgos de estudios llevados a cabo en animales, LISRAYA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos disponibles sobre el uso de LISRAYA en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer si existe un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, se observaron malformaciones esqueléticas fetales y pérdida posterior a la implantación cuando se administró brepocitinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, a exposiciones de 1.6 y 3 veces la exposición a la MRHD, respectivamente. En un estudio prenatal y posnatal llevado a cabo en ratas, brepocitinib no causó efectos adversos en las madres ni en las crías a exposiciones de hasta 5.5 veces la MRHD.

Se desconoce el riesgo inherente de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo inherente de defectos congénitos, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo inherente estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Existe un estudio de seguridad durante el embarazo para LISRAYA. Si se administra LISRAYA durante el embarazo, los proveedores de atención médica o las pacientes deben reportar la exposición a LISRAYA a Priovant Therapeutics llamando al 1-800-511-9141 o enviando un correo electrónico a contactcenter@priovant.com.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado con la enfermedad

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

Datos

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal llevados a cabo en ratas, se administró brepocitinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis. Se observaron malformaciones esqueléticas, reabsorciones tempranas y tardías, pérdida posterior a la implantación y un número promedio menor de fetos viables con exposiciones 1.6 veces superiores a la MRHD. No se observaron efectos adversos con exposiciones 1.3 veces superiores a la MRHD.

En un estudio del desarrollo embriofetal llevado a cabo en conejos, se administró brepocitinib por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis. Se observaron aumentos de las reabsorciones tardías, pérdida posterior a la implantación, un número promedio menor de fetos viables y malformaciones esqueléticas con exposiciones 3 veces superiores a la MRHD. No se observó toxicidad para el desarrollo en conejos a una dosis de 0.8 veces la MRHD.

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal, se administró brepocitinib por vía oral a ratas preñadas desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia. No se observaron efectos en el desarrollo posnatal, el neurocomportamiento ni el desempeño reproductivo de las crías con exposiciones de 5.5 veces la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de brepocitinib en la leche humana o animal, los efectos en el lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, incluidas infecciones, perforación GI y neoplasias malignas, informe a los pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con LISRAYA ni durante los 3 días (aproximadamente 5 vidas medias) posteriores a la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
Según estudios llevados a cabo en animales, brepocitinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Pruebas de embarazo
Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con LISRAYA *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Anticoncepción
Mujeres: aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LISRAYA y durante 3 días después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de LISRAYA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico
De los 81 pacientes tratados con LISRAYA, 14 (17%) tenían 65 años o más. No se han observado diferencias generales en la eficacia de LISRAYA entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Durante el período de tratamiento de 52 semanas del Ensayo DM, las tasas generales de eventos adversos fueron similares entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes adultos más jóvenes; sin embargo, los adultos mayores presentaron tasas más altas de eventos adversos graves (serious adverse events, SAE). En la población general del estudio, se produjeron SAE en el 16% de los pacientes tratados con LISRAYA, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes de 65 años o más, se reportaron SAE en 2 pacientes tratados con placebo (15%), en comparación con 3 pacientes tratados con LISRAYA (21%), incluido un caso de reactivación viral (herpes zóster).

Se reportaron reactivaciones virales en 2 pacientes tratados con LISRAYA (15 por 100 años-paciente) de 65 años o más, en comparación con 2 pacientes tratados con LISRAYA (3 por 100 años-paciente) que tenían entre 18 y menos de 65 años.

8.6 Insuficiencia renal
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe: 60 a 89 mL/min) o moderada (TFGe: 30 a 59 mL/min) es la misma que en pacientes sin insuficiencia renal.

No se recomienda LISRAYA en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe: <30 mL/min).

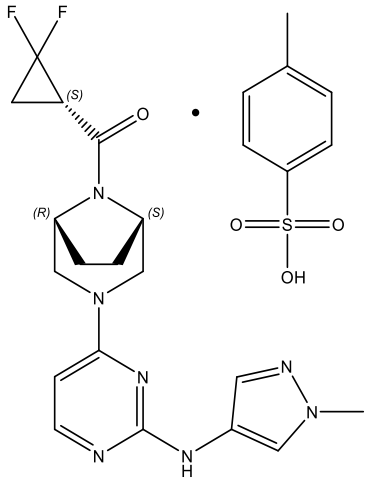
8.7 Insuficiencia hepática
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) es la misma que en pacientes sin insuficiencia hepática.

No se ha evaluado LISRAYA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y, por lo tanto, no se recomienda en esta población.

10 SOBREDOSIS
No existe un antídoto específico para la sobredosis de LISRAYA. Si se produce una sobredosis de LISRAYA, considere llamar a la línea de ayuda para intoxicaciones (1-800-222-1222) o a un médico toxicólogo para obtener recomendaciones sobre el manejo de la sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

LISRAYA está formulado con la sal de tosilato de brepocitinib, un inhibidor de TYK2/JAK1.
El tosilato de brepocitinib es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino, ligeramente soluble en agua y alcohol, con el siguiente nombre químico: [(1*S*)-2,2-difluorociclopropil][(1*R*,5*S*)-3-{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]pirimidin-4-il}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il]metanona 4-metilbencenosulfonato.
El tosilato de brepocitinib tiene un peso molecular de 561.61 daltons (o 389.41 daltons como base libre) y una fórmula molecular de $C_{25}H_{29}F_2N_7O_4S$. La estructura química del tosilato de brepocitinib es:



LISRAYA (brepocitinib) se suministra en tabletas de color rosa de 30 mg con forma de cápsula para administración oral. Cada tableta de LISRAYA contiene 30 mg de brepocitinib (lo que equivale a 43.27 mg de tosilato de brepocitinib) y los ingredientes inactivos hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de titanio y triacetina.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Brepocitinib es un inhibidor de la Janus cinasa (JAK) y de la tirosina cinasa 2 (TYK2). En un ensayo enzimático aislado sin células, brepocitinib tuvo una mayor potencia inhibitoria sobre TYK2 y JAK1 que sobre JAK2 (≥3.4 veces) y JAK3 (≥286 veces). La familia JAK comprende tirosina cinasas citoplasmáticas que median la transducción de señales de los receptores de citocinas para influir en la función de las células inmunitarias. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los transductores de señales y activadores de la transcripción (signal transducers and activators of transcription, STAT), que modulan la actividad intracelular, incluida la expresión génica.

Las JAK median la señalización de citocinas mediante el emparejamiento heterodimérico u homodimérico. En ensayos con células humanas, brepocitinib inhibió la señalización de la fosforilación de STAT inducida por citocinas y mediada por TYK2 y JAK1, incluida la señalización de las vías TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, JAK1/JAK3 y TYK2/JAK1/JAK2. No se conoce la relevancia de la inhibición de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

12.2 Farmacodinámica

Inhibición de la fosforilación de STAT1 y STAT3 inducida por IFN de tipo I e IL-6
En células mononucleares de sangre periférica aisladas de pacientes con dermatomiositis, brepocitinib produjo una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de STAT1 y STAT3 inducida por IFN de tipo I e IL-6.

Inhibición de la fosforilación de STAT inducida por IFNγ, IL-10, IL-12, IL-13 e IL-23
En sangre total de donantes sanos, brepocitinib produjo una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de STAT1, STAT3, STAT4, STAT6 y STAT3 inducida por IFNγ, IL-10, IL-12, IL-13 e IL-23, respectivamente.

Expresión génica
Tras la administración de LISRAYA 30 mg una vez al día a pacientes con dermatomiositis, la expresión de genes asociados con la señalización de tipo I disminuyó para la semana 12 y se mantuvo reducida hasta la semana 52 en sangre total. No está clara la relevancia clínica.

Electrofisiología cardíaca
LISRAYA provocó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración con una dosis supraterapéutica de 200 mg (6.67 veces la dosis recomendada aprobada). No se espera una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc a la dosis oral máxima recomendada de LISRAYA de 30 mg una vez al día.

12.3 Farmacocinética
Absorción
Tras la administración oral de LISRAYA, la mediana de $T_{máx}$ de brepocitinib es de 1 hora. La biodisponibilidad oral absoluta de LISRAYA es de aproximadamente 75%.

Efecto de los alimentos
La administración concomitante de LISRAYA con una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 50% de grasa y 800-1000 calorías) produjo una disminución del 18% en el área bajo la curva (area under the curve, AUC) y del 36% en la $C_{máx}$ *[consulte Dosis y administración (2.2)]*.

Distribución
Brepocitinib se une a proteínas plasmáticas en un 39%. La relación de distribución entre sangre y plasma es de 0.84.

Eliminación
Metabolismo
Brepocitinib se elimina principalmente mediante metabolismo, mediado sobre todo por el citocromo P450 (CYP)1A1 y CYP1A2, con una contribución menor de CYP3A4. La actividad farmacológica de brepocitinib se atribuye a la molécula original. En un estudio realizado en seres humanos con fármaco radiomarcado, brepocitinib sin modificar y el metabolito inactivo principal M1 representaron el 48% y el 37% de la radiactividad circulante total en plasma, respectivamente.

Excreción
Tras la administración oral de brepocitinib radiomarcado a sujetos sanos, se recuperó el 88% (7.7% sin modificar y 51% como M1) y el 8.7% (0.8% sin modificar y 0.7% como M1) de la radiactividad total en la orina y las heces, respectivamente. La vida media terminal promedio de brepocitinib osciló entre 5.4 y 12 horas.

Poblaciones específicas
Peso corporal, sexo, edad y grupo racial
Según el análisis farmacocinético (PK) poblacional, el peso corporal (39-204 kg), el sexo, la edad (18-77 años) y el grupo racial (blanco, negro, asiático, indígena estadounidense, isleño del Pacífico, otra raza) no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a brepocitinib en las poblaciones de pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal
Después de una sola administración oral de LISRAYA 30 mg, el AUC de brepocitinib fue 29% menor, 48% mayor y 12% mayor en sujetos con insuficiencia renal leve (TFGe: 60 a 89 mL/min, según la fórmula de Modificación de la dieta en la enfermedad renal), moderada (TFGe: 30 a 59 mL/min) y grave (TFGe: 15 a 29 mL/min), respectivamente. La $C_{máx}$ fue 5% menor, 24% mayor y 10% mayor en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. El AUC del metabolito M1 de brepocitinib fue 45% mayor, 129% mayor y 346% mayor en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. La $C_{máx}$ fue 33% mayor, 22% mayor y 78% mayor en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Pacientes con insuficiencia hepática
Después de una única administración oral de LISRAYA 30 mg, el AUC y la $C_{máx}$ de brepocitinib fueron un 19% mayor y un 27% menor, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con sujetos con función hepática normal. El AUC y la $C_{máx}$ del metabolito M1 de brepocitinib fueron un 19% mayor y un 19% menor, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No se evaluó LISRAYA en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Estudios de interacción farmacológica
Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de brepocitinib
El tabaquismo causa la inducción de los niveles de CYP1A1 y CYP1A2. Tras la administración de LISRAYA 30 mg una vez al día, se estimó que el AUC y la $C_{máx}$ de brepocitinib en estado estacionario eran 45% y 33% menores, respectivamente, en las personas que fuman actualmente en comparación con las que no fuman actualmente.

No se observó un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brepocitinib al coadministrarse con múltiples dosis de itraconazol 200 mg una vez al día (inhibidor de CYP3A/P-gp).

Efectos de brepocitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos
La administración de dosis múltiples de LISRAYA 60 mg una vez al día (2 veces la dosis recomendada aprobada) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la PK de un anticonceptivo oral combinado que contiene etinilestradiol y levonorgestrel.

Estudios *in vitro* indican que brepocitinib no inhibe la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5, ni las enzimas sulfotransferasas humanas ni las enzimas uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas a concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios *in vitro* indican que brepocitinib no induce CYP3A4, CYP2B6 ni CYP1A2 a concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios *in vitro* indican que brepocitinib no inhibe los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ni BSEP. Brepocitinib inhibe OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, P-gp y BCRP. El aumento observado de la creatinina sérica en los estudios clínicos con brepocitinib probablemente se deba a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través de OCT2, MATE1 y MATE2-K. No se ha estudiado el efecto de brepocitinib sobre la P-gp ni sobre la BCRP.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se evaluó el potencial carcinogénico de brepocitinib en ratas Wistar Han y ratones Tg.rasH2. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones a los que se administró brepocitinib por vía oral en dosis de hasta 150 mg/kg/día. En ratas macho que recibieron brepocitinib durante 104 semanas en dosis orales de 30 mg/kg/día (aproximadamente 33 veces la MRHD), brepocitinib causó tumores benignos de células de Leydig. No se conoce la relevancia de este hallazgo para los seres humanos. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas macho ni hembra que recibieron brepocitinib durante 104 semanas con dosis orales de hasta 10 mg/kg/día o 30 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 10 o 33 veces la MRHD).

Mutagénesis

Brepocitinib fue negativo para mutagénesis en el ensayo de mutación inversa microbiana *in vitro* (ensayo de Ames). Brepocitinib fue negativo para mutagénesis en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en células de sangre periférica de rata.

Deterioro de la fertilidad

En ratas macho, brepocitinib no tuvo efecto sobre la fertilidad a dosis orales de hasta 55 mg/kg/día (aproximadamente 54 veces la MRHD).

En ratas hembra, brepocitinib redujo la fertilidad a una dosis oral de 10 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la MRHD), según lo evidenciado por una mayor cantidad de reabsorciones tempranas, una mayor pérdida posterior a la implantación y un menor número de embriones vivos en comparación con las hembras de control. Además, el mantenimiento del embarazo se vio afectado negativamente a 55 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la MRHD), según lo evidenciado por un número significativamente menor de cuerpos lúteos y de sitios de implantación, y por la pérdida total de la camada en todas las hembras preñadas debido a una mayor pérdida preimplantatoria y posimplantatoria. Brepocitinib no tuvo efecto sobre la fertilidad de las hembras a 3 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la MRHD).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de LISRAYA para el tratamiento de la dermatomiositis en adultos en un ensayo en fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, en el que participaron 241 pacientes adultos con dermatomiositis (Ensayo DM; NCT05437263). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir LISRAYA 30 mg por vía oral, una vez al día; brepocitinib 15 mg una vez al día (dosis no aprobada); o placebo una vez al día durante un período de tratamiento doble ciego de 52 semanas. Se permitió que los pacientes inscritos recibieran terapias de base estándar para la dermatomiositis.

Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento. La población del estudio fue principalmente femenina (78%) y blanca (72%), con un promedio de edad de 51 años. Al inicio, el 65% de los pacientes tenía al menos un factor de riesgo cardiovascular o antecedentes de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, y el 20% tenía enfermedad pulmonar intersticial. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad cutánea activa al inicio; entre las demás características de la actividad de la enfermedad al inicio se incluyeron un puntaje promedio de 5.4 en la Evaluación Global del Médico, un puntaje promedio de 6.0 en la Evaluación Global del Paciente y un puntaje promedio de 122.6 en la Prueba Manual de Fuerza Muscular 8; las enzimas musculares anormales más frecuentes fueron la lactato deshidrogenasa (40%) y la creatina cinasa (36%). Además, los tratamientos para la dermatomiositis al inicio incluyeron corticosteroides orales (76%),

terapia inmunosupresora no esteroidea (72%) y antipalúdicos (27%). Se permitió a los pacientes continuar con estas terapias a una dosis estable durante todo el Ensayo DM.

Criterio principal de valoración de la eficacia

En el Ensayo DM, el criterio principal de valoración fue el puntaje de mejora total (Total Improvement Score, TIS) promedio en la semana 52. La TIS es un índice compuesto de mejora de la miositis que refleja los cambios en seis Medidas del Conjunto Central (core set measures, CSM): Evaluación Global del Médico (PhGA), Evaluación Global del Paciente (PtGA), Prueba Manual de Fuerza Muscular de 8 músculos (MMT-8), Evaluación Global Extramuscular (EMGA), Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y enzimas musculares (incluidas la aldolasa, la creatina cinasa, la alanina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa y la lactato deshidrogenasa). Los valores de la TIS oscilan entre 0 y 100; los puntajes más altos representan una mejora mayor.

Respuesta clínica

El grupo LISRAYA alcanzó una TIS promedio más alta en la semana 52 que el grupo de placebo, como se muestra en la Tabla 3. El tratamiento con LISRAYA dio como resultado una mayor proporción de pacientes que lograron una Mejora importante (TIS ≥60) en la semana 52 en comparación con el tratamiento con placebo (Tabla 3).

Tabla 3: TIS y tasas de respuesta según la TIS (% de pacientes) en la semana 52 en pacientes adultos con dermatomiositis en el Ensayo DM

	Placebo N=79	**LISRAYA N=81**	**Diferencia vs. Placebo (IC del 95%)**
Media de LS de TIS (SE) (Criterio principal de valoración de la eficacia)	33.3 (3.7)	47.5 (3.4)	14.2 (5.5, 22.9)
TIS ≥20	63%	82%	19% (4.9, 33)
TIS ≥40	47%	69%	20% (5.1, 35)
TIS ≥60	26%	48%	22% (6.7, 37)

Abreviaturas: LS: mínimos cuadrados; SE: error estándar; IC: intervalo de confianza

La media de LS de TIS**,** la diferencia y el IC del 95% se basaron en un modelo de análisis de covarianza ajustado por los factores de estratificación.

Las diferencias en las tasas de respuesta (riesgo) se calcularon mediante el método de Cochran-Mantel-Haenszel ajustadas por los factores de estratificación.

Los resultados de las Medidas del Conjunto Central se presentan en la Tabla 4.

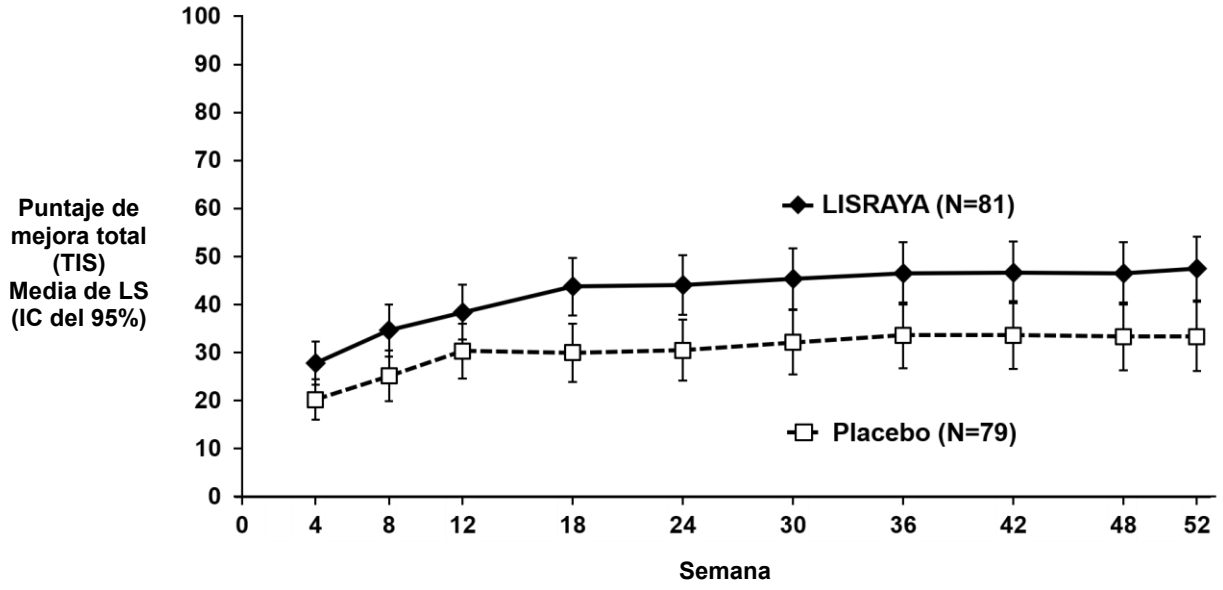
Tabla 4: Cambio promedio con respecto al valor inicial en las Medidas del Conjunto Central (medias de LS) en la semana 52 en pacientes adultos con dermatomiositis en el Ensayo DM

Medida (rango de puntaje)	Placebo N=79	LISRAYA N=81	Diferencia vs. Placebo (IC del 95%)
PhGA (0 a 10)	-0.9	-2.6	-1.6 (-2.8, -0.5)
PtGA (0 a 10)	-0.6	-2.5	-1.9 (-2.9, -0.9)
EMGA (0 a 10)	-0.2	-1.8	-1.6 (-2.8, -0.4)
MMT-8 (0 a 150)	5.9	12.3	6.4 (0.5, 12.3)
HAQ-DI (0 a 3)	0.3	-0.3	-0.6 (-0.9, -0.3)
La enzima muscular más anormal[a]	36.8%	16.9%	-19.9% (-46.9%, 7.1%)

Abreviaturas: LS: mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza (las medias de LS, la diferencia y el IC del 95% se basaron en un modelo de análisis de covarianza ajustado por los factores de estratificación); PhGA: Evaluación Global del Médico; PtGA: Evaluación Global del Paciente; EMGA: Evaluación Global Extramuscular; MMT-8: Prueba Manual de Fuerza Muscular de 8 músculos; HAQ-DI: Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Discapacidad.
[a] Cambio porcentual con respecto al valor inicial de las enzimas musculares más anormales, incluidas la aldolasa, la creatina cinasa, la alanina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa y la lactato deshidrogenasa.
Para todas las medidas individuales, excepto MMT-8, los valores más bajos representan una mejora. Para MMT-8, los valores más bajos representan un empeoramiento.

Figura 1 muestra el puntaje promedio de TIS durante el período de tratamiento doble ciego de 52 semanas.

Figura 1: TIS por visita hasta la semana 52 en pacientes adultos con dermatomiositis en el Ensayo DM



Abreviaturas: LS: mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza

Efecto sobre la enfermedad cutánea
En el Ensayo DM, el tratamiento con LISRAYA produjo una mejora en la actividad de la enfermedad cutánea, impulsada principalmente por reducciones del eritema.

Efecto sobre el tratamiento concomitante con corticosteroides
Al inicio, el 76% de los pacientes recibieron corticosteroides orales, con una dosis promedio de 11.4 mg/día de prednisona o equivalente en el Ensayo DM. La proporción de pacientes que alcanzaron la TIS ≥40 con uso mínimo o nulo de corticosteroides (≤2.5 mg/día) en la semana 52 en los grupos de LISRAYA y placebo fue del 55% y 30%, respectivamente, con una diferencia del 23.3% (IC del 95%: 8.3%, 38.2%).

Entre los pacientes que recibieron ≥7.5 mg/día de corticosteroides al inicio, la proporción de pacientes que usaron una dosis de corticosteroides ≤2.5 mg/día tanto en la semana 48 como en la semana 52 fue del 62% en el grupo de LISRAYA y del 38% en el grupo de placebo, mientras que la proporción de pacientes que no usaron corticosteroides (0 mg/día) tanto en la semana 48 como en la semana 52 fue del 45% en el grupo de LISRAYA y del 29% en el grupo de placebo.

Respuesta de la función física
En el Ensayo DM, el grupo de LISRAYA mostró una mayor mejora observada de la función física en comparación con el grupo de placebo, según la evaluación del HAQ-DI en la semana 52.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las tabletas de LISRAYA (brepocitinib) de 30 mg son de color rosa, con forma de cápsula, recubiertas con película y tienen “BT30” grabado en uno de los lados. Se suministran de la siguiente manera:

- 30 tabletas en un frasco; NDC: 87211-030-30

Almacenar por debajo de 30 °C (86 °F).

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Indique a los pacientes y cuidadores que lean la información para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Infecciones graves
Informe a los pacientes que podrían tener una mayor probabilidad de contraer infecciones mientras toman LISRAYA. Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica durante el tratamiento si presentan algún signo o síntoma de infección *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
Informe a los pacientes que el riesgo de infección por herpes zóster aumenta en quienes toman LISRAYA y que algunos casos pueden ser graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Neoplasias malignas
Informe a los pacientes que LISRAYA puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer y que deben realizarse exámenes periódicos de la piel mientras usen LISRAYA. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si alguna vez han tenido cualquier tipo de cáncer *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.
Aconseje a los pacientes que limiten la exposición a la luz ultravioleta (natural o artificial) mediante el uso de ropa protectora y un protector solar de amplio espectro.

Eventos cardiovasculares adversos mayores
Informe a los pacientes que LISRAYA puede aumentar su riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), entre los que se incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares. Indique a todos los pacientes, especialmente a los fumadores actuales o exfumadores, o a los pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de eventos cardiovasculares *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Trombosis
Advierta a los pacientes que LISRAYA puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan cualquier signo o síntoma de TVP o EP *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Reacciones de hipersensibilidad
Indique a los pacientes que suspendan LISRAYA y busquen atención médica inmediata si presentan cualquier signo o síntoma de una reacción alérgica *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Perforaciones gastrointestinales
Informe a los pacientes que se han reportado casos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos con LISRAYA y que los factores de riesgo incluyen el uso de AINE, corticosteroides y antecedentes de diverticulitis. Indique a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si presentan dolor abdominal de aparición reciente, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes
Informe a los pacientes con diabetes que LISRAYA puede causar hipoglucemia. Considere recomendar a los pacientes con diabetes que aumenten la frecuencia de monitorización de la glucosa en sangre. Indique a los pacientes con diabetes que notifiquen a su proveedor de atención médica si presentan signos o síntomas de hipoglucemia *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*.

Anomalías de laboratorio
Informe a los pacientes que LISRAYA puede afectar ciertas pruebas de laboratorio y que se requieren análisis de sangre antes y durante el tratamiento con LISRAYA *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.

Inmunizaciones
Aconseje a los pacientes que eviten el uso de vacunas con virus vivos con LISRAYA. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica que están tomando LISRAYA antes de una posible vacunación *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

Toxicidad embriofetal
Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva que la exposición a LISRAYA durante el embarazo puede causar daño fetal. Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si saben que están embarazadas o si sospechan estarlo *[consulte Advertencias y precauciones (5.11) y Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 días después de la dosis final de LISRAYA *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]*.
Indique a los pacientes que reporten su embarazo a Priovant Therapeutics llamando al 1-800-511-9141 o enviando un correo electrónico a contactcenter@priovant.com *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia
Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con LISRAYA y durante 3 días después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Fabricado para:

Priovant Therapeutics, Inc.
1007 Slater Road, Suite 250
Durham NC, 27703

LISRAYA™ es una marca comercial de Priovant Therapeutics, Inc.
Patente en EE. UU. N.º 9,663,526 y 11,197,867