

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 30 mg.

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, cu formă alungită și dimensiunea de 14 x 8 mm, de culoare violet, imprimate cu „a15” pe una dintre fețe.

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, cu formă alungită și dimensiunea de 14 x 8 mm, de culoare roșie, imprimate cu „a30” pe una dintre fețe.

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, cu formă alungită și dimensiunea de 14 x 8 mm, de culoare galbenă până la galben-pestriță, imprimate cu „a45” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

RINVOQ este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente

antireumatice modificatoare de boală (MARMB). RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.

Artrită psoriazică

RINVOQ este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.

Spondilartrită axială

Spondiloartrită axială fără dovadă radiografică (SpA ax nr)

RINVOQ este indicat pentru tratamentul spondiloartritei axiale active, fără dovadă radiografică, la pacienți adulți cu semne obiective de inflamație, evidențiate prin valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), care au răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Spondilită anchilozantă (SA, spondiloartrită axială cu dovadă radiografică)

RINVOQ este indicat pentru tratamentul spondilitei anchilozante active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat la terapia convențională.

Arterită cu celule gigante

RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți.

Dermatită atopică

RINVOQ este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Colită ulcerativă

RINVOQ este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

Boală Crohn

RINVOQ este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu upadacitinib trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat upadacitinib.

Doze

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondiloartrită axială

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi.

La pacienții cu spondiloartrită axială care nu prezintă niciun răspuns clinic după 16 săptămâni de tratament, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. La unii dintre pacienții cu răspuns

parțial inițial, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

Arterită cu celule gigante

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat. Upadacitinib nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Având în vedere natura cronică a arteritei cu celule gigante, upadacitinib 15 mg o dată pe zi poate fi continuat ca monoterapie după întreruperea administrării de corticosteroizi. Continuarea tratamentului peste durata de 52 de săptămâni trebuie ghidată de activitatea bolii, recomandarea medicului și alegerea pacientului.

Dermatită atopică

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, în funcție de prezentarea fiecărui pacient.

- O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie (vezi pct. 4.4).
- O doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii, care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4) sau pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 15 mg o dată pe zi.
- La adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu greutate de cel puțin 30 kg, este recomandată o doză de 15 mg. Dacă pacientul nu răspunde adecvat la 15 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la 30 mg o dată pe zi.
- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă doza de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Terapii topice concomitente

Upadacitinib poate fi utilizat cu sau fără corticosteroizi topici. Inhibitorii topici de calcineurină pot fi utilizați pentru zonele sensibile, precum fața, gâtul, zonele intertriginoase și cele genitale.

La pacienții care nu prezintă semne de răspuns terapeutic după 12 săptămâni de tratament, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu upadacitinib.

Colită ulcerativă

Inducție

Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată o dată pe zi, timp de 8 săptămâni. La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, pentru o perioadă de încă 8 săptămâni (vezi pct. 5.1). Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

Întreținere

Doza de întreținere recomandată pentru upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

- O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4).
- La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4) sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă conform standardului de îngrijire medicală.

Boală Crohn

Inducție

Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată o dată pe zi, timp de 12 săptămâni. La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

Întreținere

Doza de întreținere recomandată pentru upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

- O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4).
- La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4) sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de întreținere de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

Interacțiuni

La pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn cărora li se administrează inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 (de exemplu ketoconazol, claritromicină), doza de inducție recomandată este de 30 mg o dată pe zi, iar doza de întreținere recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Inițierea dozelor

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Întreruperea administrării dozelor

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției.

Întreruperea administrării poate fi necesară pentru gestionarea valorilor anormale ale analizelor de laborator, așa cum este descris în tabelul 1.

Tabelul 1 Parametri de laborator și recomandări privind monitorizarea

Parametrul de laborator	Acțiune	Recomandare privind monitorizarea
Număr absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este $< 1 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAN revine peste acest prag.	Se evaluează la momentul inițial și apoi nu mai târziu de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Ulterior, se evaluează în funcție de managementul individual al pacientului.
Număr absolut de limfocite (NAL)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAL este $< 0,5 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAL revine peste acest prag.	
Hemoglobină (Hb)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este < 8 g/dl și poate fi reluat odată ce valoarea Hb revine peste acest prag.	
Transaminaze hepatice	Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă se suspectează leziuni hepatice induse de medicament.	Se evaluează la momentul inițial și ulterior, conform managementului uzual al pacientului.
Lipide	Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.	Se evaluează timp de 12 săptămâni după inițierea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.

Grupe speciale de paciențiVârstnici*Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondiloartrită axială*

La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 4.4).

Dermatită atopică

Pentru dermatita atopică, nu sunt recomandate doze mai mari de 15 mg o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Colită ulcerativă și boală Crohn

Pentru colita ulcerativă și boala Crohn, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, în cazul terapiei de întreținere nu este recomandată administrarea unor doze mai mari de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.8). Siguranța și eficacitatea upadacitinib la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate în utilizarea upadacitinib la subiecții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, așa cum se descrie în tabelul 2. Nu a fost studiată utilizarea upadacitinib la subiecți cu boală renală în stadiu final și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea sa la acești pacienți.

Tabelul 2 Doza recomandată în caz de insuficiență renală severă^a

Indicație terapeutică	Doza recomandată pentru administrare o dată pe zi
Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, arterită cu celule gigante, dermatită atopică	15 mg
Colită ulcerativă, boală Crohn	Inducție: 30 mg Întreținere: 15 mg
^a rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) între 15 și < 30 ml/min/1,73 m ²	

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B) (vezi pct. 5.2). Upadacitinib nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea RINVOQ la copiii cu dermatită atopică și vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea RINVOQ la copii și adolescenți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, colită ulcerativă și boală Crohn cu vârsta între 0 și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

RINVOQ nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de arterită cu celule gigante.

Mod de administrare

RINVOQ se utilizează pe cale orală o dată pe zi, cu sau fără alimente și poate fi luat în orice moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi divizate, zdrobite sau mestecate, pentru a asigura administrarea corectă a întregii doze.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoză (TBC) activă sau infecții grave active (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:

- cu vârsta de 65 de ani și peste;
- cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
- cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

Utilizarea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste

Ținând cont de riscul crescut de MACE, neoplazii, infecții grave și de mortalitatea din orice cauză la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, după cum s-a observat într-un studiu extins, randomizat, pentru tofacitinib (un alt inhibitor al kinazei Janus (JAK)), upadacitinib trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, există un risc crescut de reacții adverse în cazul administrării dozei de 30 mg upadacitinib o dată pe zi. În consecință, doza recomandată pentru utilizare pe termen lung la această populație de pacienți este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Medicamente imunosupresoare

Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice, cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, precum și cu MARMB biologice sau alți inhibitori ai JAK nu a fost evaluată în studii clinice și nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adițional.

Infecții grave

La pacienții tratați cu upadacitinib au fost raportate cazuri de infecții grave, uneori letale. Cele mai frecvente infecții grave raportate asociate cu upadacitinib au fost pneumonia (vezi pct. 4.8) și celulita. Au fost raportate cazuri de meningită bacteriană și sepsis la pacienții care au utilizat upadacitinib. Printre infecțiile oportuniste raportate asociate cu upadacitinib se numără tuberculoza, herpes zoster cu dermatoame multiple, candidoza bucală/esofagiană și criptococoza.

Tratamentul cu upadacitinib nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă o infecție gravă activă, inclusiv infecții localizate (vezi pct. 4.3).

Înainte de inițierea administrării upadacitinib, se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului la pacienții:

- cu infecții cronice sau recurente
- care au fost expuși la tuberculoză
- cu infecție gravă sau oportunistă în antecedente
- care au locuit sau au călătorit în zone în care tuberculoza sau infecțiile micotice sunt endemice; sau
- cu afecțiuni subiacente care îi pot face susceptibili la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție pe durata și ulterior tratamentului cu upadacitinib. Tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt în cazul apariției unei infecții grave sau oportuniste. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu upadacitinib trebuie să fie supus testării rapide și complete pentru stabilirea diagnosticului specific unui pacient imunocompromis; trebuie să se inițieze un tratament antimicrobian adecvat, pacientul trebuie monitorizat atent, iar tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt în cazul în care acesta nu răspunde la tratamentul antimicrobian. Tratamentul cu upadacitinib poate fi reluat în momentul în care infecția a fost controlată.

O rată mai mare a infecțiilor grave a fost observată în cazul dozei de 30 mg de upadacitinib, comparativ cu cea de 15 mg de upadacitinib.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupele de pacienți vârstnici și la diabetici, trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați vârstnicii și pacienții cu diabet. La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, upadacitinib trebuie utilizat numai dacă nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă. (vezi pct. 4.2).

Tuberculoză

Pacienții trebuie testați pentru depistarea tuberculozei (TBC) înainte de a începe tratamentul cu upadacitinib. Upadacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu TBC activă (vezi pct. 4.3). În cazul pacienților cu TBC latentă netratată anterior sau a pacienților cu factori de risc pentru infecția TB,

trebuie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de inițierea tratamentului cu upadacitinib.

Se recomandă consultarea unui medic specializat în tratamentul tuberculozei pentru a lua decizia dacă inițierea tratamentului anti-tuberculoză este adecvată în cazul pacientului respectiv.

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză, inclusiv pacienții cu rezultate negative la testul pentru TBC latentă.

Reactivare virală

În studiile clinice s-a raportat reactivare virală, inclusiv a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8). Riscul de dezvoltare a herpesului zoster pare a fi mai mare la pacienții japonezi cărora li s-a administrat upadacitinib. În cazul în care pacientul dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu upadacitinib până la remiterea episodului.

Anterior inițierii tratamentului cu upadacitinib și pe durata acestuia, trebuie efectuate teste de depistare a hepatitei virale și monitorizare pentru reactivarea virală. Pacienții cu rezultate pozitive la testul pentru anticorpi ai hepatitei C și ARN al virusului hepatitic C au fost excluși din studiile clinice. Pacienții cu rezultate pozitive la testul pentru antigenul de suprafață al virusului hepatitic B sau ADN al virusului hepatitic B au fost excluși din studiile clinice. În cazul detectării de ADN viral al virusului hepatitic B pe durata tratamentului cu upadacitinib, trebuie efectuat un consult de către un medic specialist hepatolog.

Vaccinări

Nu sunt disponibile date privind răspunsul la imunizarea cu vaccinuri vii la pacienții tratați cu upadacitinib. Nu este recomandată utilizarea de vaccinuri vii atenuate pe durata sau în perioada imediat anterioară tratamentului cu upadacitinib. Înainte de inițierea tratamentului cu upadacitinib, se recomandă ca pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, inclusiv vaccinările profilactice împotriva virusului zoster, în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea (vezi pct. 5.1).

Neoplazie

La pacienții tratați cu inhibitori ai JAK, inclusiv cu upadacitinib, au fost raportate limfom și alte neoplazii.

În cadrul unui studiu extins, randomizat, controlat activ, cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK) care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor, în special a cancerului pulmonar, limfomului și cancerului de piele de tip non-melanom (CPNM) în cazul tofacitinib, comparativ cu inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF).

O incidență mai mare a neoplaziilor a fost observată în cazul dozei de 30 mg de upadacitinib, comparativ cu cea de 15 mg de upadacitinib.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată sau cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie), upadacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Cancer de piele de tip non-melanom (CPNM)

La pacienții tratați cu upadacitinib, au fost raportate cazuri de CPNM (vezi pct. 4.8). O rată mai mare de CPNM a fost observată în cazul dozei de 30 mg de upadacitinib, comparativ cu cea de 15 mg de upadacitinib. Se recomandă examinarea periodică a pielii a tuturor pacienților, în special a celor cu factori de risc pentru cancer de piele.

Anomalii hematologice

În studiile clinice, la $\leq 1\%$ dintre pacienți s-au raportat valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, ale numărului absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l și valori ale hemoglobinei < 8 g/dl (vezi pct. 4.8). Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar în cazul pacienților cu valori ale NAN $< 1 \times 10^9$ celule/l, NAL $< 0,5 \times 10^9$ celule/l sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dl observate pe parcursul supravegherii de rutină a pacientului (vezi pct. 4.2).

Perforații gastro-intestinale

Au fost raportate evenimente de diverticulită și perforații gastro-intestinale în studiile clinice și din surse ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.8).

Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot prezenta risc de perforație gastro-intestinală (de exemplu, pacienți cu boală diverticulară, antecedente de diverticulită sau cei care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau opioide). Pacienții cu boală Crohn activă prezintă un risc crescut de a dezvolta perforație intestinală. Pacienții care prezintă semne și simptome abdominale nou instalate trebuie evaluați imediat pentru identificarea precoce a diverticulitei sau a perforației gastro-intestinale.

Evenimente adverse cardiovasculare majore

În studiile clinice cu upadacitinib au fost înregistrate evenimente de MACE.

În cadrul unui studiu extins, randomizat, controlat activ, cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK) care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută de MACE, definite ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) nefatal și atac cerebral nefatal în cazul tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

Prin urmare, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată și pacienții cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular, upadacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Lipide

Tratamentul cu upadacitinib s-a asociat cu creșteri dependente de doză ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteinele cu densitate mică (colesterolul LDL) și lipoproteinele cu densitate mare (colesterolul HDL) (vezi pct. 4.8). Valorile crescute ale colesterolului LDL au scăzut până la valorile anterioare tratamentului, ca urmare a tratamentului cu statine, însă dovezile în acest sens sunt limitate. Nu s-a stabilit care este efectul acestor creșteri ale parametrilor lipidici asupra morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind monitorizarea).

Creșterea transaminazelor hepatice

Tratamentul cu upadacitinib a fost asociat cu o incidență mai mare a creșterilor valorilor enzimelor hepatice, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

Transaminazele hepatice trebuie evaluate la momentul inițial și ulterior conform managementului uzual al pacienților. Se recomandă investigarea imediată a cauzei creșterii enzimelor hepatice pentru identificarea eventualelor cazuri de afectare hepatică induse de medicament.

Dacă sunt observate creșteri ale AST sau ALT în timpul managementului de rutină al pacientului și dacă se suspectează leziuni hepatice induse de medicament, tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt până la excluderea acestui diagnostic.

Tromboembolism venos

În studiile clinice cu upadacitinib au fost înregistrate evenimente de tromboembolism venos profund (TVP) și de embolie pulmonară (EP).

În cadrul unui studiu extins, randomizat, controlat activ, cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK) care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o rată mai mare de TEV, inclusiv TVP și EP, dependent de doză, în cazul tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF.

La pacienții cu factori de risc cardiovascular sau de neoplazie (vezi și pct. 4.4 „Evenimente adverse cardiovasculare majore” și „Neoplazie”) upadacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

La pacienții cu factori de risc pentru TEV cunoscuți, alții decât factorii de risc cardiovascular sau de neoplazie, upadacitinib trebuie utilizat cu prudență. Factorii de risc pentru TEV, alții decât factorii de risc cardiovascular sau de neoplazie, includ TEV în antecedente, pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore, imobilitate, utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau de terapie de substituție hormonală și tulburare de coagulare congenitală. Pacienții trebuie reevaluați periodic pe durata tratamentului cu upadacitinib, pentru a evalua modificările riscului de TEV. Pacienții cu semne și simptome de TEV trebuie evaluați prompt și tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu suspiciune de TEV, indiferent de doză.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții care au primit upadacitinib au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, precum anafilaxie și angioedem. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate semnificativă din punct de vedere clinic, trebuie întrerupt tratamentul cu upadacitinib și trebuie inițiată o terapie corespunzătoare (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Hipoglicemie la pacienții care primesc tratament pentru diabet zaharat

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie după inițierea tratamentului cu inhibitori JAK, care includ upadacitinib, la pacienți care primesc tratament pentru diabet zaharat. Ajustarea dozei de medicamente antidiabetice poate fi necesară în cazul în care apare hipoglicemia.

Reziduuri de medicament în materiile fecale

Au fost raportate cazuri de reziduuri de medicament în materiile fecale sau în produsul de evacuare a stomei la pacienți tratați cu upadacitinib. Cele mai multe raportări au descris afecțiuni gastrointestinale anatomice (de exemplu, ileostomie, colostomie, rezeție intestinală) sau funcționale cu timpi de tranzit gastrointestinal scurtați. Pacienții trebuie instruiți să contacteze profesionistul din domeniul sănătății dacă observă în mod repetat reziduuri de medicament. Pacienții trebuie monitorizați clinic și trebuie luat în considerare un tratament alternativ dacă există un răspuns terapeutic inadecvat.

Arterită cu celule gigante

Upadacitinib în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în această situație nu a fost stabilită. Corticosteroizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicală și ghidurile din practica clinică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte potențiale ale altor medicamente asupra farmacocineticii upadacitinib

Upadacitinib este metabolizat în principal de către enzima CYP3A4. Din acest motiv, expunerile plasmatice la upadacitinib pot fi afectate de medicamente care sunt inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Expunerea la upadacitinib crește atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul, voriconazolul, claritromicina și grepfrutul). În cadrul unui studiu clinic, administrarea upadacitinib concomitent cu ketoconazol a determinat creșteri ale valorilor C_{max} și ASC pentru upadacitinib cu 70% și respectiv cu 75%.

Upadacitinib 15 mg administrat o dată pe zi trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Upadacitinib 30 mg administrat o dată pe zi nu este recomandat pentru pacienții cu dermatită atopică cărora li se administrează tratament cronic cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Pentru pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A4, doza de inducție recomandată este de 30 mg o dată pe zi, iar doza de întreținere recomandată este de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2). Trebuie luate în considerare alternative la inhibitorii puternici de CYP3A4, atunci când aceștia sunt utilizați pe termen lung. În timpul tratamentului cu upadacitinib, trebuie evitate alimentele și băuturile care conțin grepfrut.

Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4

Expunerea la upadacitinib scade atunci când acesta este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina și fenitoina), ceea ce poate determina reducerea efectului terapeutic al upadacitinib. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a upadacitinib după doze repetate de rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4) a determinat scăderi ale valorilor C_{max} și ASC pentru upadacitinib cu 50% și, respectiv, cu 60%. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări în activitatea bolii în cazul administrării upadacitinib concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4.

Metotrexatul și medicamentele care modifică pH-ul (de exemplu, antiacidele sau inhibitorii de pompă de protoni) nu au niciun efect asupra expunerilor plasmatice ale upadacitinib.

Efecte potențiale ale upadacitinib asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea unor doze repetate de 30 mg sau 45 mg upadacitinib o dată pe zi la subiecți sănătoși a avut un efect limitat asupra expunerilor plasmatice (scădere cu 24-26% a valorilor ASC și ale C_{max} ale midazolamului) ale midazolamului (un substrat sensibil al CYP3A), ceea ce indică faptul că administrarea upadacitinib în doză de 30 mg sau 45 mg o dată pe zi poate avea un efect inductor slab asupra CYP3A. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, valorile ASC pentru rosuvastatină și atorvastatină au scăzut cu 33% și, respectiv, 23%, iar C_{max} a rosuvastatinei a scăzut cu 23% în urma administrării mai multor doze de 30 mg de upadacitinib o dată pe zi. Upadacitinib nu a avut efecte relevante asupra valorilor C_{max} pentru atorvastatină sau asupra expunerilor plasmatice ale orto-hidroxi-atorvastatinei (metabolitul activ principal al atorvastatinei). Administrarea upadacitinib în doze repetate de 45 mg o dată pe zi la subiecți sănătoși a dus la o creștere limitată a valorilor ASC și ale C_{max} pentru dextrometorfan (un substrat sensibil al CYP2D6) cu 30% și, respectiv, cu 35%, ceea ce indică faptul că administrarea dozei de 45 mg de upadacitinib o dată pe zi are un efect inhibitor slab asupra CYP2D6. Nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de medicamente substrat pentru CYP3A, CYP2D6, a dozelor de rosuvastatină sau atorvastatină în cazul administrării acestora concomitent cu upadacitinib.

Upadacitinib nu are efecte relevante asupra expunerilor plasmatice ale etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexat sau ale medicamentelor care sunt substraturi pentru metabolizare de către CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 sau CYP2C19.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze mijloace contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de încă 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de upadacitinib. Fetele și adolescentele

și/sau părinții/persoanele care le îngrijesc trebuie să fie informați despre necesitatea de a contacta medicul curant imediat ce pacienta are menarhă în timpul tratamentului cu upadacitinib.

Sarcina

Nu sunt date sau sunt date limitate privind utilizarea upadacitinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). După expunerea intrauterină, upadacitinib a avut efecte teratogene la șobolani și iepuri, în cazul fetoșilor de șobolan la nivel osos și în cazul fetoșilor de iepure la nivel cardiac.

Utilizarea upadacitinib este contraindicată pe durata sarcinii (vezi pct. 4.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu upadacitinib, părinții trebuie informați cu privire la riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă upadacitinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția upadacitinib în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Upadacitinib nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu upadacitinib, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Efectul upadacitinib asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Upadacitinib poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece pot apărea amețeli și vertij în timpul tratamentului cu RINVOQ (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate cu placebo în poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondiloartrită axială, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 2\%$ dintre pacienții care se încadrează la cel puțin una dintre indicațiile, cu cea mai mare rată dintre indicațiile prezentate) la dozele de upadacitinib 15 mg au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior (19,5%), creșterea valorilor creatin-fosfokinazei (CPK) în sânge (8,6%), creșterea valorilor alanin transaminazelor (4,3%), bronșita (3,9%), greața (3,5%), neutropenia (2,8%), tusea (2,2%), creșterea valorilor aspartat transaminazelor (2,2%) și hipercolesterolemie (2,2%).

În studiile clinice controlate cu placebo în dermatita atopică, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$ dintre pacienți) la dozele de upadacitinib de 15 mg sau 30 mg au fost infecția căilor respiratorii superioare (25,4%), acneea (15,1%), herpes simplex (8,4%), cefaleea (6,3%), creșterea valorilor CPK în sânge (5,5%), tusea (3,2%), foliculita (3,2%), durere abdominală (2,9%), greață (2,7%), neutropenie (2,3%), pirexie (2,1%) și gripă (2,1%).

În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo privind tratamentul de inducție și întreținere pentru colita ulcerativă și boala Crohn, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate ($\geq 3\%$ dintre pacienți) la upadacitinib în doză de 45 mg, 30 mg sau 15 mg au fost infecțiile la nivelul tractului respirator

superior (19,9%), pirexia (8,7%), creșterea CPK sanguine (7,6%), anemia (7,4%), cefaleea (6,6%), acneea (6,3%), herpesul zoster (6,1%), neutropenia (6,0%), erupțiile cutanate tranzitorii (5,2%), pneumonia (4,1%), hipercolesterolemia (4,0%), bronșita (3,9%), creșterea valorilor serice ale aspartat transaminazei (3,9%), fatigabilitatea (3,9%), foliculita (3,6%), creșterea valorilor serice ale alanin transaminazei (3,5%), herpesul simplex (3,2%) și gripa (3,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță pentru tratamentul pe termen lung cu upadacitinib a fost, în general, similar cu cel din perioada controlată cu placebo, pentru toate indicațiile.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Lista următoare de reacții adverse se bazează pe experiența din studiile clinice și experiența post-marketing. Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$). Frecvențele din tabelul 3 se bazează pe cea mai mare dintre frecvențele cu care apar reacțiile adverse raportate pentru RINVOQ în studiile clinice pe boli reumatologice (15 mg), dermatită atopică (15 mg și 30 mg), colită ulcerativă (15 mg, 30 mg și 45 mg) sau boală Crohn (15 mg, 30 mg și 45 mg). Atunci când au fost observate diferențe semnificative de frecvență între indicații, acestea au fost prezentate în notele de subsol de sub tabel.

Tabelul 3 Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator superior (ITRS) ^a	Bronșită ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Foliculită Gripă Infecție a tractului urinar Pneumonie ^{a,h}	Candidoză orală Diverticulită Sepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer de piele de tip non-melanom ^f	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie ^a Neutropenie ^a Limfopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Urticarie ^{c,g}	Reacții de hipersensibilitate grave ^{a,e}
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipercolesterolemie ^{a,b} Hiperlipidemie ^{a,b}	Hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee ^{a,i} Ameteți	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse	
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale ^a Greață	Perforații gastro-intestinale ⁱ

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee ^{a,c,d,g}	Erupții cutanate tranzitorii ^a	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Pirexie Edem periferic ^{a,k}	
Investigații diagnostice		Creștere a CPK sanguine Creștere a ALT ^b Creștere a AST ^b Creștere ponderală ^g	
^a Prezentat ca termen grupat ^b În studiile pentru indicația dermatită atopică, bronșita, hipercolesterolemia, hiperlipidemia și creșterea valorilor serice ale ALT și AST au fost mai puțin frecvente. ^c În studiile pentru indicațiile de boli reumatologice, acnee a fost frecventă și urticaria a fost mai puțin frecventă. ^d În studiile pentru indicația colită ulcerativă, frecvența de apariție a acneei a fost frecventă. ^e Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții anafilactice și angioedem. ^f Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind sub formă de carcinom bazocelular și carcinom cutanat cu celule scuamoase. ^g În studiile pentru indicația boală Crohn, frecvența de apariție a acneei a fost frecventă iar urticaria și creșterea ponderală au fost mai puțin frecvente. ^h Pneumonia a fost frecventă în boala Crohn și mai puțin frecventă în alte indicații. ⁱ Frecvența este bazată pe studiile clinice în boala Crohn. ^j Cefaleea a fost foarte frecventă în cadrul studiului privind arterita cu celule gigante. ^k Frecvența este bazată pe studiul privind arterita cu celule gigante.			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Poliartrită reumatoidă

Infecții

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 27,4%, comparativ cu 20,9% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu metotrexat (MTX), frecvența infecțiilor pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie a fost de 19,5%, comparativ cu 24,0% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 (2 630 pacienți) a fost de 93,7 evenimente la 100 pacient-ani.

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 1,2%, comparativ cu 0,6% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu MTX, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie a fost de 0,6%, comparativ cu 0,4% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor grave pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 a fost de 3,8 evenimente la 100 pacient-ani. Cea mai frecventă infecție gravă a fost pneumonia. Rata infecțiilor grave s-a menținut stabilă în contextul expunerii pe termen lung.

Infecții oportuniste (cu excepția tuberculozei)

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor oportuniste pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 0,5%, comparativ cu 0,3% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice

controlate cu MTX nu a fost înregistrat niciun caz de infecții oportuniste pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie, comparativ cu 0,2% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor oportuniste pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 a fost de 0,6 evenimente la 100 pacient-ani.

Rata totală pe termen lung a infecțiilor cu herpes zoster pentru grupul tratat cu upadacitinib 15 mg în toate cele cinci studii clinice de fază 3 a fost de 3,7 evenimente la 100 pacient-ani. Majoritatea evenimentelor de herpes zoster au implicat un singur dermatom și nu au fost grave.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale alanin transaminazei (ALT) și aspartat transaminazei (AST) care au depășit de ≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) la cel puțin o determinare, la 2,1% și 1,5% dintre pacienții tratați cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu 1,5% și, respectiv, 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Din cele 22 de cazuri de creșteri ale transaminazelor hepatice, majoritatea au fost asimptomatice și temporare.

În studiile clinice controlate cu MTX, pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale ALT și AST de ≥ 3 ori LSVN la cel puțin o determinare, la 0,8% și 0,4% dintre pacienții tratați cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu 1,9% și, respectiv, 0,9% dintre pacienții tratați cu MTX.

Tipul și incidența creșterilor ALT/AST s-au menținut stabile în timp, inclusiv în extensiile studiilor pe termen lung.

Creșteri ale lipidelor

Tratamentul cu upadacitinib în doză de 15 mg s-a corelat cu creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv ale colesterolului total, trigliceridelor, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului. Raportul LDL/HDL nu s-a modificat. Creșterile au fost observate după 2 până la 4 săptămâni de tratament și s-au menținut stabile în timpul tratamentului pe termen lung. În rândul pacienților din studiile controlate având valori inițiale sub limitele specificate au fost observate, cel puțin o dată pe parcursul a 12/14 săptămâni, următoarele frecvențe ale creșterilor peste limitele specificate (inclusiv pacienții care au avut valori crescute izolate):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% comparativ cu 31%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- LDL-colesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% comparativ cu 19%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- HDL-colesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% comparativ cu 61%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- Trigliceride $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% comparativ cu 15%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo

Creatinfosfokinaza

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK). Au fost raportate creșteri ale CPK de > 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) la 1,0% și la 0,3% dintre pacienți pe parcursul celor 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib și, respectiv, în grupul la care s-a administrat placebo. În majoritatea cazurilor, creșterile > 5 ori LSVN au fost temporare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Valorile medii ale CPK au crescut după 4 săptămâni, înregistrându-se o creștere medie de 60 U/l la 12 săptămâni, și apoi s-au menținut la o valoare crescută, inclusiv în timpul tratamentului prelungit.

Neutropenie

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost înregistrate scăderi ale numărului de neutrofile sub 1×10^9 celule/l la cel puțin o determinare la 1,1% și <0,1% dintre pacienții grupului tratat cu 15 mg upadacitinib și, respectiv, ai grupului la care s-a administrat placebo. În studiile clinice, tratamentul a fost întrerupt ca urmare a scăderii $\text{NAN} < 1 \times 10^9$ celule/l (vezi pct. 4.2). Valoarea medie a numărului de neutrofile a scăzut în decurs de 4 până la 8 săptămâni. În timp, scăderile numărului de neutrofile s-au stabilizat la valori mai mici față de cele inițiale, inclusiv în timpul tratamentului prelungit.

Artrită psoriazică

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu artrită psoriazică activă tratați cu upadacitinib 15 mg, a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă. La pacienții tratați cu upadacitinib în asociere cu terapie MTX, au fost observate o frecvență mai mare a infecțiilor grave (2,6 evenimente la 100 pacient-ani și 1,3 evenimente la 100 pacient-ani) și creșteri ale transaminazelor hepatice (creșteri ale ALT de gradul 3 și frecvențe mai mari de 1,4% și, respectiv, 0,4%), comparativ cu pacienții tratați în monoterapie.

Spondiloartrită axială

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu spondiloartrită axială activă tratați cu upadacitinib 15 mg a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Nu au fost identificate date noi privind siguranța.

Arterită cu celule gigante

În ansamblu, profilul de siguranță observat la pacienții cu arterită cu celule gigante tratați cu upadacitinib 15 mg a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru upadacitinib.

Infecții grave

În cadrul studiului clinic controlat cu placebo, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 52 de săptămâni a fost de 5,7% în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib și de 10,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a infecțiilor grave pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 2,9 evenimente pe 100 pacient-ani.

Infecții oportuniste (cu excepția tuberculozei)

În cadrul studiului clinic controlat cu placebo, frecvența infecțiilor oportuniste (cu excepția tuberculozei și a herpesului zoster) pe parcursul a 52 de săptămâni a fost de 1,9% în grupul tratat cu upadacitinib 15 mg și de 0,9% în grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a infecțiilor oportuniste (excluzând tuberculoza și herpesul zoster) pentru grupul tratat cu upadacitinib 15 mg a fost de 0,6 evenimente pe 100 pacient-ani.

În cadrul studiului clinic controlat cu placebo, frecvența infecțiilor cu herpes zoster pe parcursul a 52 de săptămâni a fost de 5,3% în grupul tratat cu upadacitinib 15 mg și de 2,7% în grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a infecțiilor cu herpes zoster pentru grupul tratat cu upadacitinib 15 mg a fost de 4,1 evenimente pe 100 pacient-ani.

Dermatită atopică

Infecții

În perioada controlată a studiilor clinice cu placebo frecvența infecțiilor pe parcursul a 16 săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 39%, respectiv 43% comparativ cu 30% în

grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a infecțiilor pentru grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 98,5, respectiv 109,6 evenimente pe 100 pacient-ani.

În studiile clinice controlate cu placebo frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 16 săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 0,8%, respectiv 0,4% comparativ cu 0,6% în grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a infecțiilor grave pentru grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 2,3, respectiv 2,8 evenimente pe 100 pacient-ani.

Infecțiile oportuniste (cu excepția tuberculozei)

În perioada controlată a studiilor clinice cu placebo toate infecțiile oportuniste raportate (exceptând tuberculoza și herpes zoster) au constat în eczemă herpetică. Frecvența eczemei herpetice pe parcursul a 16 săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 0,7%, respectiv 0,8% comparativ cu 0,4% în grupul la care s-a administrat placebo. Rata pe termen lung a eczemei herpetice pentru grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 1,6, respectiv 1,8 evenimente pe 100 pacient-ani. S-a raportat un caz de candidoză esofagiană în grupul tratat cu upadacitinib 30 mg.

Rata pe termen lung a infecțiilor cu herpes zoster pentru grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 3,5, respectiv 5,2 evenimente pe 100 pacient-ani. Majoritatea evenimentelor de herpes zoster au implicat un singur dermatom și nu au fost grave.

Valori anormale ale parametrilor de laborator

Modificările dependente de doză ale creșterii valorilor serice ale ALT și/sau AST ($\geq 3 \times \text{LSVN}$), ale parametrilor lipidici, valorilor CPK ($> 5 \times \text{LSVN}$) și neutropeniei ($\text{NAN} < 1 \times 10^9$ celule/l) asociate tratamentului cu upadacitinib au fost similare cu cele observate în studiile clinice referitoare la boli reumatologice.

În studiile referitoare la dermatita atopică, s-au observat mici creșteri ale colesterolului LDL după săptămâna 16. În săptămâna 52, creșterea medie a colesterolului LDL față de valoarea inițială a fost de 0,41 mmol/l pentru upadacitinib 15 mg și 0,56 mmol/l pentru upadacitinib 30 mg.

Colită ulcerativă

Profilul global de siguranță observat la pacienții cu colită ulcerativă a fost, în general, în concordanță cu cel observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

O frecvență mai mare a herpes zoster a fost observată în cazul unei perioade a tratamentului de inducție de 16 săptămâni, față de 8 săptămâni.

Infecții

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, frecvența infecțiilor pe parcursul a 8 săptămâni în grupul tratat cu upadacitinib în doză de 45 mg, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, a fost de 20,7% și, respectiv, de 17,5%. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, frecvența infecțiilor pe parcursul a 52 săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib în doză de 15 mg și 30 mg a fost de 40,4% și, respectiv, de 44,2%, comparativ cu 38,8% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența pe termen lung a infecțiilor pentru upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 64,5 și, respectiv, 77,8 evenimente la 100 pacient-ani.

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 8 săptămâni atât în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg, cât și în grupul la care s-a administrat placebo a fost de 1,3%. Nu au fost observate infecții grave suplimentare pe durata tratamentului extins de 8 săptămâni cu upadacitinib în doză de 45 mg. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 52 de săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 3,6% și, respectiv, de 3,2%, comparativ cu 3,3% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența pe termen lung a infecțiilor grave pentru grupurile tratate cu upadacitinib în doză de 15 mg și 30 mg a fost de 3,0 și, respectiv, de

4,6 evenimente la 100 pacient-ani. Cea mai frecvent raportată infecție gravă în fazele de inducție și de întreținere a fost pneumonia asociată COVID-19.

Infecțiile oportuniste (cu excepția tuberculozei)

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, pe parcursul a 8 săptămâni, frecvența infecțiilor oportuniste (excluzând tuberculoza și herpes zoster) în grupul tratat cu upadacitinib în doză de 45 mg a fost de 0,4% și de 0,3% în grupul la care s-a administrat placebo. Nu au fost observate infecții oportuniste suplimentare (excluzând tuberculoza și herpes zoster) pe durata tratamentului extins de 8 săptămâni cu upadacitinib 45 mg. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, pe parcursul a 52 de săptămâni, frecvența infecțiilor oportuniste (excluzând tuberculoza și herpes zoster) în grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 0,8% și, respectiv, de 0,8%, comparativ cu 0,8% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența pe termen lung a infecțiilor oportuniste (excluzând tuberculoza și herpes zoster) pentru grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 0,3 și, respectiv, de 0,6 evenimente la 100 pacient-ani.

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, pe parcursul a 8 săptămâni, frecvența herpes zoster în grupul tratat cu upadacitinib în doză de 45 mg a fost de 0,6% și de 0% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența herpes zoster a fost de 3,9% pe durata tratamentului de 16 săptămâni cu upadacitinib în doză de 45 mg. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, pe parcursul a 52 de săptămâni, frecvența herpes zoster în grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 4,8% și, respectiv, de 5,6%, comparativ cu 0% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența pe termen lung a infecțiilor cu herpes zoster pentru grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 4,5 și, respectiv, de 7,2 evenimente la 100 pacient-ani.

Perforații gastro-intestinale

În cadrul perioadei de întreținere controlate cu placebo, perforația gastro-intestinală a fost raportată la 1 pacient căruia i s-a administrat placebo (1,5 la 100 pacient-ani) și la niciun pacient tratat cu upadacitinib 15 mg sau 30 mg. În cadrul studiului de extensie pe termen lung, 1 pacient tratat cu upadacitinib 15 mg (0,1 la 100 pacient-ani) și 1 pacient tratat cu upadacitinib 30 mg (<0,1 la 100 pacient-ani) au raportat evenimente.

Valori anormale ale parametrilor de laborator

În cadrul studiilor clinice privind inducția și tratamentul de întreținere, modificările parametrilor de laborator privind creșteri ale ALAT și/sau ASAT ($\geq 3 \times \text{LSVN}$), creșteri ale valorilor CPK ($> 5 \times \text{LSVN}$) și neutropenie ($\text{NAN} < 1 \times 10^9$ celule/l) asociate tratamentului cu upadacitinib au fost, în general, similare cu cele observate în studiile clinice pentru boli reumatologice și dermatită atopică. Au fost observate modificări dependente de doză ale acestor parametri de laborator, asociate cu tratamentul cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg.

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, cu durata de până la 8 săptămâni, scăderea numărului de limfocite sub $0,5 \times 10^9$ celule/l la cel puțin o determinare a apărut la 2,0% și, respectiv, 0,8% dintre pacienții din grupul tratat cu upadacitinib 45 mg și din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, cu durata de până la 52 de săptămâni, scăderea numărului de limfocite sub $0,5 \times 10^9$ celule/l la cel puțin o determinare a avut loc la 1,6%, 1,2% și, respectiv, 0,8% dintre pacienții din grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost întrerupt ca răspuns la valori ale $\text{NAL} < 0,5 \times 10^9$ celule/l (vezi pct. 4.2). Nu au fost observate modificări medii notabile ale numărului de limfocite în timpul tratamentului cu upadacitinib de-a lungul timpului.

Creșteri ale parametrilor lipidici au fost observate după 8 săptămâni de tratament cu upadacitinib în doză de 45 mg, iar valorile au rămas, în general, stabile în cazul tratamentului cu o durată mai lungă cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg. La pacienții din cadrul studiilor controlate cu placebo, privind

inducția, care au avut valori inițiale sub limitele specificate, s-a observat că au trecut peste limitele specificate cel puțin o dată pe parcursul a 8 săptămâni (inclusiv pacienții care au avut o valoare crescută izolat) cu următoarele frecvențe:

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% în grupul cu upadacitinib 45 mg, comparativ cu 11% în cel cu placebo
- LDL-colesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% în grupul cu upadacitinib 45 mg, comparativ cu 9% în cel cu placebo
- HDL-colesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% în grupul cu upadacitinib 45 mg, comparativ cu 36% în cel cu placebo
- Trigliceride $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% în grupul cu upadacitinib 45 mg, comparativ cu 4% în cel cu placebo

Boală Crohn

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu boală Crohn tratați cu upadacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al upadacitinib.

Infecții grave

În cadrul studiilor controlate cu placebo privind inducția, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 12 săptămâni în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg și în grupul la care s-a administrat placebo a fost de 1,9% și, respectiv, 1,7%. În studiul controlat cu placebo privind tratamentul de întreținere, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 52 de săptămâni în grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg a fost de 3,2% și, respectiv, 5,7%, comparativ cu 4,5% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența pe termen lung a infecțiilor grave pentru grupurile tratate cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg la pacienții care au răspuns la upadacitinib 45 mg ca tratament de inducție a fost de 5,1 și, respectiv, 7,3 evenimente la 100 pacient-ani. Infecțiile grave raportate cel mai frecvent în studiile privind inducția și tratamentul de întreținere au fost infecțiile gastro-intestinale.

Perforații gastro-intestinale

În timpul perioadei de inducție din cadrul studiilor de fază 3 controlate cu placebo, perforația gastro-intestinală a fost raportată la 1 pacient (0,1%) tratat cu upadacitinib 45 mg și la niciun pacient cărui i s-a administrat placebo, pe parcursul a 12 săptămâni. Dintre toți pacienții tratați cu upadacitinib 45 mg (n=938) în timpul perioadei de inducție din cadrul studiilor, perforația gastro-intestinală a fost raportată la 4 pacienți (0,4%).

În cadrul perioadei controlate cu placebo pe termen lung, perforația gastro-intestinală a fost raportată la câte 1 pacient din grupul cu administrare de placebo (0,7 la 100 pacient-ani), upadacitinib 15 mg (0,4 la 100 pacient-ani) și upadacitinib 30 mg (0,4 la 100 pacient-ani). Dintre toți pacienții tratați cu doza de terapie de salvare upadacitinib 30 mg (n=336), perforația gastro-intestinală a fost raportată la 3 pacienți (0,8 la 100 pacient-ani) în timpul tratamentului pe termen lung.

Valori anormale ale parametrilor de laborator

În cadrul studiilor clinice privind inducția și tratamentul de întreținere, modificările parametrilor de laborator privind creșteri ale valorilor serice ale ALT și/sau AST ($\geq 3 \times$ LSVN), valorilor CPK ($> 5 \times$ LSVN), neutropenia (NAN $< 1 \times 10^9$ celule/l) și modificări ale parametrilor lipidici, asociate tratamentului cu upadacitinib au fost, în general, similare cu cele observate în studiile clinice pentru boli reumatologice, dermatită atopică și colită ulcerativă. Au fost observate modificări dependente de doză ale acestor parametri de laborator, asociate cu tratamentul cu upadacitinib în doze de 15 mg și 30 mg.

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, cu durată de până la 12 săptămâni, scăderea numărului de limfocite sub $0,5 \times 10^9$ celule/l la cel puțin o determinare a apărut la 2,2% și, respectiv,

2,0% dintre pacienții din grupul tratat cu upadacitinib 45 mg și din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, cu durata de până la 52 de săptămâni, scăderea numărului de limfocite sub $0,5 \times 10^9$ celule/l la cel puțin o determinare a avut loc la 4,6%, 5,2% și 1,8% dintre pacienții din grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost întrerupt ca urmare a apariției unor valori ale NAL $< 0,5 \times 10^9$ celule/l (vezi pct. 4.2). Nu au fost observate modificări medii notabile ale numărului de limfocite pe parcursul tratamentului cu upadacitinib de-a lungul timpului.

În cadrul studiilor controlate cu placebo, privind inducția, cu durata de până la 12 săptămâni, scăderea concentrației de hemoglobină la valori sub 8 g/dl la cel puțin o determinare a apărut la 2,7% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții din grupul tratat cu upadacitinib 45 mg și din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului controlat cu placebo, privind tratamentul de întreținere, cu durata de până la 52 de săptămâni, scăderea concentrației hemoglobinei la valori sub 8 g/dl la cel puțin o determinare a avut loc la 1,4%, 4,4% și 2,8% dintre pacienții din grupurile tratate cu upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, din cel la care s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice, tratamentul a fost întrerupt ca urmare a apariției valorilor hemoglobinei < 8 g/dl (vezi pct. 4.2). Nu au fost observate modificări medii notabile ale concentrației hemoglobinei pe parcursul tratamentului cu upadacitinib de-a lungul timpului.

Vârstnici

Pe baza unor date limitate provenite de la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, cu dermatită atopică, colită ulcerativă și boală Crohn, frecvența reacțiilor adverse globale a fost mai mare în cazul dozei de upadacitinib de 30 mg, decât în cazul dozei de 15 mg (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În total, 541 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani cu dermatită atopică au fost tratați în cadrul studiilor globale de fază 3 ($n=343$) și în substudiile suplimentare pentru adolescenți ($n=198$), dintre care 264 au fost expuși la doza de 15 mg și 265 au fost expuși la doza de 30 mg. Profilul de siguranță pentru upadacitinib administrat în doză de 15 mg și 30 mg la adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți. În cazul expunerii pe termen lung, reacția adversă la medicament de papilom cutanat a fost raportată la 3,4% și 6,8% dintre pacienții adolescenți cu dermatită atopică din grupurile de tratament cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, 30 mg.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice, upadacitinib a fost administrat până la doze echivalente cu ASC zilnică pentru 60 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi. Reacțiile adverse au fost comparabile cu cele observate la administrarea unor doze mai mici și nu au fost identificate toxicități specifice. Aproximativ 90% din cantitatea de upadacitinib prezentă în circulația sistemică este eliminată în decurs de 24 de ore de la administrare (în intervalul dozelor evaluate în studiile clinice). În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru apariția semnelor și simptomelor reacțiilor adverse. Pacienților care manifestă reacții adverse, trebuie să li se administreze tratament corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai kinazelor Janus (JAK), cod ATC: L04AF03

Mecanism de acțiune

Upadacitinib este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazei Janus (JAK). JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnalele mediate de citokine sau factori de creștere, semnale implicate într-o gamă largă de procese celulare, inclusiv răspunsurile inflamatorii, hematopoieza și supravegherea imună. Familia enzimelor JAK include patru membri, JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, care acționează în perechi pentru a fosforila și activa transductori de semnal și activatori ai transcripției (TSAT). Această fosforilare, la rândul său, modulează expresia genelor și funcția celulară. JAK1 este important în semnalele citokinelor inflamatorii, în timp ce JAK2 este important în procesul de maturare al globulelor roșii, iar semnalele JAK3 joacă un rol în supravegherea imunității și a funcției limfocitare.

În testele celulare umane, upadacitinib inhibă preferențial semnalizarea de către JAK1 sau JAK1/3 cu selectivitate funcțională asupra receptorilor de citokine care semnalizează prin perechi de JAK2. Dermatitis atopică este provocată de citokinele pro-inflamatorii (inclusiv IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 și IFN- γ) care transmit semnale pe calea JAK1. Inhibarea JAK1 cu upadacitinib reduce semnalele a numeroși mediatori care provoacă semnele și simptomele dermatitei atopice, precum leziunile eczematoase ale pielii și pruritul. Citokinele pro-inflamatorii (în principal IL-6, IL-7, IL-15 și IFN- γ) transduc semnalele pe calea JAK1 și sunt implicate în patologia bolilor intestinale inflamatorii. Inhibarea JAK1 de către upadacitinib modulează semnalizarea citokinelor dependente de JAK, care stau la baza problemelor inflamatorii și a semnelor și simptomelor de boli intestinale inflamatorii.

Efecte farmacodinamice

Inhibiția fosforilării TSAT3 induse de IL-6 și fosforilării TSAT5 induse de IL-7

Administrarea de upadacitinib (formularea cu eliberare imediată) la voluntari sănătoși a determinat inhibare dependentă de doză și de concentrație a fosforilării TSAT3 induse de IL-6 (JAK1/JAK2) și a fosforilării TSAT5 induse de IL-7 (JAK1/JAK3) în sângele integral. Inhibiția maximă a fost observată la 1 oră după administrarea dozei și revine la valorile apropiate de cele inițiale până la sfârșitul intervalului de administrare a dozei.

Limfocite

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, tratamentul cu upadacitinib a fost asociat cu o creștere mică, temporară a valorilor medii ale NAL față de cele inițiale până în săptămâna 36, ulterior valorile revenind treptat la sau aproape de nivelurile inițiale în tratamentul continuu.

Proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă (PCR_s)

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, tratamentul cu upadacitinib a fost asociat cu scăderi ale nivelurilor medii de PCR_s față de cele inițiale încă din săptămâna 1 de tratament, acestea menținându-se în tratamentul continuu.

Studiile privind vaccinurile

Influența upadacitinib asupra răspunsului umoral în urma administrării vaccinului recombinant herpes zoster cu glicoproteina E ca adjuvant, a fost evaluată la 93 de pacienți cu poliartrită reumatoidă care urmau tratament stabil cu upadacitinib 15 mg. La momentul inițial, 98% dintre pacienți primeau concomitent metotrexat și 49% dintre pacienți primeau corticosteroizi orali. Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți cu un răspuns umoral satisfăcător definit ca o creștere de ≥ 4 ori a

concentrației pre-vaccinare a nivelurilor titrului anti-glicoproteina E în săptămâna 16 (4 săptămâni după vaccinarea cu doza 2). Vaccinarea pacienților tratați cu upadacitinib 15 mg a avut ca rezultat un răspuns umoral satisfăcător la 79/90 [88% (95% ÎI: 81,0, 94,5)] dintre pacienți în săptămâna 16.

Influența upadacitinib asupra răspunsului umoral după administrarea vaccinului pneumococic polizaharidic conjugat inactivat (13-valent, absorbit) a fost evaluată la 111 pacienți cu poliartrită reumatoidă ce urmau tratament stabil cu upadacitinib 15 mg (n=87) sau 30 mg (n=24). 97% dintre pacienți (n=108) urmau concomitent tratament cu metotrexat. Criteriul principal de evaluare a fost procentul de pacienți ce au avut răspuns umoral satisfăcător definit ca o creștere de ≥ 2 ori a titrului de anticorpi de la momentul inițial până la săptămâna 4 pentru cel puțin 6 din 12 antigene pneumococice (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F și 23F). Rezultatele din săptămâna 4 au demonstrat un răspuns umoral satisfăcător la 67,5% (ÎI 95%: 57,5; 77,5) și la 56,5% (ÎI 95%: 36,3; 76,8) dintre pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, 30 mg.

Eficacitatea și siguranța clinică

Poliartrită reumatoidă

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi a fost evaluată în cadrul a cinci studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, multicentrice, la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care îndeplineau criteriile de clasificare ACR/EULAR 2010 (vezi tabelul 4). Au fost eligibili pentru participare pacienții cu vârste de 18 ani și peste. O condiție necesară la înrolare a fost prezența a cel puțin 6 articulații dureroase și a 6 articulații inflamate, precum și dovada inflamației sistemice indicată de creșterea nivelului PCR_s. Patru studii au inclus faze de extensie pe termen lung cu o durată de până la 5 ani, iar un studiu (SELECT-COMPARE) a inclus o fază de extensie pe termen lung cu o durată de până la 10 ani.

Analiza principală pentru fiecare dintre aceste studii a inclus toți pacienții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de upadacitinib sau placebo, iar metoda imputării non-răspunzătoriilor s-a utilizat pentru obiectivele finale explicite.

Pe parcursul studiilor de fază 3, eficacitatea dozei de 15 mg upadacitinib o dată pe zi a fost, în general, similară cu cea a dozei de 30 mg upadacitinib o dată pe zi.

Tabelul 4 Rezumat al studiilor clinice

Denumirea studiului	Populație de pacienți (n)	Brațe de tratament	Parametri principali de evaluare a rezultatelor
SELECT-EARLY	Netratați anterior cu MTX ^a (947)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapie	- Criteriul de evaluare principal: remisia clinică (DAS28-PCR) în săptămâna 24 - Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) - ACR50 - Progresie radiologică (SSTm) - Funcția fizică (HAQ-DI) - SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX ^b (648)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapie	- Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 14 - Remisia clinică [DAS28-PCR] - ACR20 - Funcția fizică (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Redoare matinală

Denumirea studiului	Populație de pacienți (n)	Brațe de tratament	Parametri principali de evaluare a rezultatelor
SELECT-NEXT	RI-MARMBsc ^c (661)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - Placebo Terapie de fond cu MARMBsc	- Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 12 - Remisia clinică [DAS28-PCR] - ACR20 - Funcția fizică (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Activitate scăzută a bolii (CDAI) - Redoare matinală - FACIT-F
SELECT-COMPARE	RI-MTX ^d (1629)	- Upadacitinib 15 mg - Placebo - Adalimumab 40 mg Tratament de fond cu MTX	- Criteriul de evaluare principal: remisie clinică (DAS28-PCR) în săptămâna 12 - Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) - ACR20 - Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) comparativ cu adalimumab - Progresie radiologică (SSTm) - Funcția fizică (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Activitate scăzută a bolii (ICAB) - Redoare matinală - FACIT-F
SELECT-BEYOND	RI-MARMBb ^e (499)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - Placebo Tratament de fond cu MARMBsc	- Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 12 - ACR20 - Funcția fizică (HAQ-DI) - SF-36 PCS

Abrevieri: ACR20 (sau 50) = *American College of Rheumatology* ameliorare cu $\geq 20\%$ (sau $\geq 50\%$); MARMBb = medicamente antireumatice modificatoare de boală din categoria biologicelor, PCR = proteina C reactivă, DAS28 = scor de activitate a bolii pe baza a 28 de articulații, SSTm = scor Sharp Total modificat, MARMBsc = medicamente antireumatice modificatoare de boală sintetice convenționale, HAQ-ID = Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății, SF-36 PCS = Sumarul componentei fizice din Chestionarul de evaluare a sănătății (SF-36), Formular Prescurtat (36), CDAI=Index al activității bolii din punct de vedere clinic, FACIT-F = Evaluare funcțională a tratamentului în boli cronice – scor privind fatigabilitatea, RI = răspuns inadecvat, MTX = metotrexat, n = număr randomizat

^a Pacienții nu au fost tratați anterior cu MTX sau li s-au administrat cel mult 3 doze de MTX săptămânal

^b Pacienți cu răspuns inadecvat la MTX

^c Pacienți cu răspuns inadecvat la MARMBsc; pacienții expuși anterior la cel mult un MARMBb au fost eligibili (în limita a 20% din numărul total de pacienți) dacă, fie au avut o expunere limitată (<3 luni), fie au întrerupt tratamentul cu MARMBb din cauza intoleranței

^d Pacienți care au avut răspuns inadecvat la MTX; pacienții expuși anterior la cel mult un MARMBb (cu excepția adalimumab) au fost eligibili (în limita a 20% din numărul total al pacienților din studiu) dacă, fie au avut o expunere limitată (<3 luni), fie au întrerupt tratamentul cu MARMBb din cauza intoleranței

^e Pacienți cu răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMBb

Răspunsul clinic

Remisiunea și activitatea scăzută a bolii

În studii, o proporție semnificativ mai mare de pacienți a atins atât un nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR $\leq 3,2$) și remisia clinică (DAS28-PCR $< 2,6$) în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib comparativ cu placebo, MTX sau adalimumab (tabelul 5). În studiul SELECT-COMPARE, comparativ cu adalimumab, au fost obținute procente mai mari ale nivelului scăzut de activitate a bolii în săptămâna 12. În general, ratele de activitate scăzută a bolii și de remisie clinică au fost consecvente la nivelul populațiilor de pacienți, indiferent de utilizarea sau nu a tratamentului cu MTX. La 3 ani, în cadrul studiului SELECT-COMPARE, 297/651 (45,6%) și 111/327 (33,9%) dintre pacienți au rămas cu tratamentul inițial, atribuit prin randomizare, cu upadacitinib în doză de 15 mg sau, respectiv, cu adalimumab, iar în cadrul studiului SELECT-EARLY, 216/317 (68,1%) și 149/315 (47,3%) dintre pacienți au rămas cu tratamentul inițial, atribuit prin randomizare, cu upadacitinib în doză de 15 mg sau, respectiv, cu MTX în monoterapie. La pacienții care au rămas cu tratamentul alocat inițial, nivelul scăzut de activitate a bolii și remisiunea clinică s-au menținut pe durata a 3 ani.

Răspunsul ACR

În toate studiile, mai mulți pacienți au obținut răspunsuri ACR209, ACR50 și ACR70 după 12 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu placebo, MTX sau adalimumab (tabelul 5). Timpul până la instalarea eficacității a fost rapid conform parametrilor de evaluare, cu răspunsuri semnificativ mai mari încă din săptămâna 1 pentru ACR20. Au fost înregistrate rate de răspuns durabil (cu sau fără tratament cu MTX), răspunsurile ACR20/50/70 menținându-se timp de 3 ani la pacienții care au rămas cu tratamentul alocat inițial.

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib, în monoterapie sau concomitent cu MARMBsc, a avut ca rezultat îmbunătățiri la nivelul componentelor ACR individuale, incluzând evaluarea numărului de articulații dureroase și tumefiate, evaluările globale efectuate de pacient și medic, HAQ-DI, evaluarea durerii și valorile PCRSi.

Tabelul 5 Răspuns și remisie

Studiul	SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI- MARMBsc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI- MARMBb	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Săptămâna											
LDA DAS28-PCR ≤3,2 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
RC DAS28-PCR <2,6 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		

Studiul	SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI- MARMBsc		SELECT COMPARE RI-MTX		SELECT BEYOND RI- MARMBb		
ACR50 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de ≥20% (sau ≥50% sau ≥70%) conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR); ADA = adalimumab; CDAI = Indexul clinic de activitate a bolii; RC = remisiune clinică; PCR = Proteina C Reactivă, DAS28 = scorul de activitate a bolii pe baza a 28 de articulații; RI = răspuns inadecvat; LDA = activitate scăzută a bolii; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib											
^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND											
^b SELECT-MONOTHERAPY											
^c SELECT-EARLY											
^d SELECT-COMPARE											
^e valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX											
^f valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX											
^g valoare p nominală ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX											
^h valoare p nominală ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și adalimumab											
ⁱ valoare p nominală ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și adalimumab											
^j valoare p nominală ≤ 0,05 pentru comparația dintre upadacitinib și adalimumab											
^k valoare p nominală ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau MTX											
^l valoare p nominală <0,05 pentru comparația dintre upadacitinib și MTX											
Notă: Datele din Săptămâna 48 derivate din analiza Setului Complet de Analize (FAS) în grupul randomizat utilizând metoda <i>Non-Responder Imputation</i>											

Răspuns radiologic

Inhibiția progresiei radiologice a leziunilor articulare a fost evaluată cu ajutorul scorului Sharp Total modificat (SSTm) și a componentelor acestuia, scorul de eroziune articulară și scorul de îngustare a spațiului intraarticular în săptămânile 24/26 și în săptămâna 48 în studiile SELECT-EARLY și SELECT-COMPARE.

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib a avut ca rezultat o inhibiție semnificativ mai mare a progresiei leziunilor articulare comparativ cu placebo, atunci când a fost administrat concomitent cu MTX în studiul SELECT-COMPARE și administrat în monoterapie comparativ cu MTX în studiul SELECT-EARLY (tabelul 6). Analiza scorurilor de eroziune și de îngustare a spațiului intraarticular au fost în concordanță cu scorurile generale. În ambele studii, procentul pacienților fără progresie radiologică (modificare a scorului SSTm ≤ 0) a fost semnificativ mai mare în grupurile tratate cu 15 mg upadacitinib. În cadrul ambelor studii, inhibarea progresiei leziunilor structurale articulare s-a menținut până în săptămâna 96 la pacienții care au rămas cu tratamentul alocat inițial, cu upadacitinib

în doză de 15 mg (pe baza rezultatelor disponibile, provenite de la 327 pacienți din studiul SELECT-COMPARE și 238 pacienți din studiul SELECT-EARLY).

Tabelul 6 Modificări radiologice

Studiul	SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX		SELECT COMPARE RI-MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Scor Sharp total modificat, variație medie față de valorile inițiale					
Săptămâna 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Săptămâna 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Procentul pacienților fără progresie radiologică^d					
Săptămâna 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Săptămâna 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abrevieri: ADA = adalimumab; RI = răspuns inadecvat; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
^a Toate datele pentru placebo în săptămâna 48 au fost derivate prin extrapolare liniară					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Absența progresiei a fost definită ca modificare a SSTm ≤ 0					
^e valoare p nominală ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX					
^f valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX					
^g valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX					

Ameliorarea funcției fizice și rezultate corelate cu starea de sănătate

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib, în monoterapie sau concomitent cu MARMBsc, a avut ca rezultat ameliorarea semnificativ mai mare a funcției fizice în raport cu toți agenții comparatori, conform evaluării pe baza HAQ-DI (vezi tabelul 7). Conform rezultatelor disponibile, provenite din cadrul studiilor SELECT-COMPARE și SELECT-EARLY, îmbunătățirea valorilor HAQ-DI s-a menținut timp de 3 ani la pacienții care au rămas cu tratamentul alocat inițial, cu upadacitinib în doză de 15 mg.

Tabelul 7 Modificare medie față de valorile inițiale a scorului HAQ-DI^{a,b}

Studiul	SELECT EARLY Netratați cu MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-MARMBsc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI-BIO	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Scor inițial, valoare medie	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Săptămâna 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Săptămâna 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abrevieri: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății; RI = răspuns inadecvat; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Datele prezentate sunt valori medii

^b Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății (HAQ-DI): 0=cel mai bun, 3=cel mai slab; 20 întrebări; 8 categorii: îmbrăcare și îngrijire, ridicare, mâncat, mers, igienă personală, întindere, apucarea unor obiecte și activități.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g valoare p cu control al multiplicității $\leq 0,001$ pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX

^h valoare p nominală $\leq 0,001$ pentru comparația dintre upadacitinib și placebo sau comparația cu MTX

ⁱ valoare p nominală $\leq 0,01$ pentru comparația dintre upadacitinib și adalimumab

În studiile SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT și SELECT-COMPARE, tratamentul cu 15 mg upadacitinib a determinat îmbunătățire semnificativ mai mare a duratei medii a redorii articulațiilor dimineața, comparativ cu placebo sau MTX.

În studiile clinice, pacienții tratați cu upadacitinib au raportat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții raportate de către pacienți, evaluată pe baza sumarului componentei fizice din Chestionarul de evaluare a sănătății (SF-36), Formular Prescurtat (36) comparativ cu placebo și MTX. În plus, pacienții tratați cu upadacitinib au raportat ameliorări importante ale fatigabilității, măsurată pe baza scorului Evaluării funcționale a tratamentului în boli cronice – scor privind fatigabilitatea (FACIT-F), în comparație cu placebo.

Artrită psoriazică

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate în cadrul a două studii de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, la pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste, cu artrită psoriazică activă moderată până la severă. Toți pacienții au avut artrită psoriazică activă timp de cel puțin 6 luni pe baza criteriilor de clasificare pentru artrita psoriazică (CASPAR), cel puțin 3 articulații sensibile și cel puțin 3 articulații umflate și psoriazis în plăci activ sau antecedente de psoriazis în plăci. Pentru ambele studii, criteriul de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12.

SELECT-PsA 1 a fost un studiu de 24 de săptămâni care a inclus 1705 pacienți cu un răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMB non-biologic. La momentul inițial, 1393 (82%) dintre pacienți erau tratați cu cel puțin un MARMB non-biologic concomitent; 1084 (64%) dintre pacienți au primit doar MTX concomitent; iar 311 (18%) dintre pacienți au primit tratament în monoterapie. Pacienții au primit upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau de 30 mg o dată pe zi, adalimumab sau placebo. În săptămâna 24, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi în regim orb. Studiul SELECT-PsA 1 a inclus o fază de extensie pe termen lung de până la 5 ani.

SELECT-PsA 2 a fost un studiu de 24 de săptămâni care a inclus 642 de pacienți cu un răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMB biologic. La momentul inițial, 296 (46%) dintre pacienți erau tratați cu cel puțin un MARMB non-biologic concomitent; 222 (35%) dintre pacienți au primit doar MTX concomitent; iar 345 (54%) dintre pacienți au primit tratament în monoterapie. Pacienții au primit upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 24, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în

doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi în regim orb. Studiul SELECT-PsA 2 a inclus o fază de extensie pe termen lung de până la 3 ani.

Răspunsul clinic

În ambele studii, un procent semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg au obținut un răspuns ACR20 comparativ cu placebo în săptămâna 12 (tabelul 8). Timpul până la instalarea eficacității a fost rapid conform parametrilor de evaluare, cu răspunsuri semnificativ mai mari încă din săptămâna 2 pentru ACR20.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a avut ca rezultat îmbunătățiri la nivelul componentelor ACR individuale, incluzând numărul de articulații sensibile/dureroase și tumefiate, evaluările globale efectuate de pacient și medic, HAQ-DI, evaluarea durerii și valorile PCRși comparativ cu placebo.

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg a obținut un răspuns de non-inferioritate comparativ cu adalimumab la procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12; cu toate acestea, superioritatea față de adalimumab nu a putut fi demonstrată.

În ambele studii, au fost observate răspunsuri consecvente în monoterapie sau în asociere cu metotrexat pentru criteriile de evaluare principale și secundare cheie.

Eficacitatea upadacitinib 15 mg a fost demonstrată indiferent de subgrupurile evaluate, inclusiv IMC inițial, PCRși inițial și numărul de MARMB non-biologice anterioare (≤ 1 sau > 1).

Tabelul 8 Răspunsul clinic în studiile SELECT-PsA 1 și SELECT-PsA 2

Studiul	SELECT-PsA 1 RI-MARMB non-biologic			SELECT-PsA 2 RI-MARMBb	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferență față de placebo (ÎI 95%)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Săptămâna 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Săptămâna 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Săptămâna 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Săptămâna 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Săptămâna 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Săptămâna 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
AMB, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Săptămâna 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Săptămâna 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Rezolvarea entezitei (LEI = 0), % de pacienți (ÎI 95%)^a					
Săptămâna 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Săptămâna 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Săptămâna 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)

Studiul	SELECT-PsA 1 RI-MARMB non-biologic			SELECT-PsA 2 RI-MARMBb	
Rezolvarea dactilitei (LDI = 0), % de pacienți (ÎI 95%) ^b					
Săptămâna 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Săptămâna 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Săptămâna 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % de pacienți (ÎI 95%) ^c					
Săptămâna 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Săptămâna 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Săptămâna 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % de pacienți (ÎI 95%) ^c					
Săptămâna 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Săptămâna 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Săptămâna 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de ≥ 20% (sau ≥ 50% sau ≥ 70%) conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR), ADA = adalimumab; MARMBb = medicament antireumatic modificator de boală biologic; RI = răspuns inadecvat; AMB = activitate minimă a bolii; PASI75 (sau 90) = îmbunătățire ≥ 75% (sau ≥ 90%) a Indicelui de severitate și extindere a psoriazisului; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
Pacienții care au întrerupt tratamentul randomizat sau cărora le-au lipsit date în săptămâna de evaluare au fost imputați ca non-respondenți în analize. Pentru AMB, rezolvarea entezitei și rezolvarea dactilitei în săptămâna 24/56, subiecții salvați în săptămâna 16 au fost imputați ca non-respondenți în analize.					
^a La pacienții cu entezită la momentul inițial (n = 241, 270 și, respectiv, 265 pentru SELECT-PsA 1 și n = 144 și, respectiv, 133 pentru SELECT-PsA 2)					
^b La pacienții cu dactilită la momentul inițial (n = 126, 136 și, respectiv, 127 pentru SELECT-PsA 1 și n = 64 și, respectiv, 55 pentru SELECT-PsA 2)					
^c La pacienții cu psoriazis BSA ≥ 3% la momentul inițial (n = 211, 214 și, respectiv, 211 pentru SELECT-PsA 1 și n = 131 și, respectiv, 130 pentru SELECT-PsA 2)					
^d criteriul de evaluare principal					
^e valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo					
^f valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și adalimumab (test de non-inferioritate)					

Răspuns radiologic

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost evaluată radiografic și exprimată ca o schimbare față de valoarea inițială în scorul Sharp Total modificat (SSTm) și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului intraarticular, în săptămâna 24.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a dus la o inhibare semnificativ mai mare din punct de vedere statistic a progresiei leziunilor articulare structurale comparativ cu placebo în săptămâna 24 (tabelul 9). Scorurile de eroziune și de îngustare a spațiului intraarticular au fost în concordanță cu scorurile generale. Procentul de pacienți fără progresie radiologică (modificare a scorului SSTm $\leq 0,5$) a fost mai mare cu upadacitinib 15 mg în comparație cu placebo în săptămâna 24.

Tabelul 9 Modificări radiografice în SELECT-PsA 1

Grupul de tratament	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Scor Sharp total modificat, variație medie față de valorile inițiale (Î 95%)			
Săptămâna 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
Săptămâna 56 ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Procentul de pacienți fără progresie radiologică^b, % (Î 95%)			
Săptămâna 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Săptămâna 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abrevieri: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Toate datele pentru placebo în săptămâna 56 au fost derivate prin extrapolare liniară			
^b Absența progresiei a fost definită ca modificare a SSTm $\leq 0,5$			
^c valoare p cu control al multiplicității $\leq 0,001$ pentru comparația dintre upadacitinib și placebo			

Răspunsul legat de funcția fizică și rezultate corelate cu starea de sănătate

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a funcției fizice, astfel cum a fost evaluată prin HAQ-DI în săptămâna 12 (-0,42 [Î 95%: -0,47, -0,37]) comparativ cu placebo (-0,14 [Î 95%: -0,18, -0,09]); ameliorarea la pacienții tratați cu adalimumab a fost de -0,34 (Î 95%: -0,38, -0,29). În cadrul studiului SELECT-PsA 2, pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea inițială astfel cum a fost evaluată prin HAQ-DI în săptămâna 12 (-0,30 [Î 95%: -0,37, -0,24]) comparativ cu placebo (-0,10 [Î 95%: -0,16, -0,03]). Ameliorarea funcției fizice s-a menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

Calitatea vieții legată de sănătate a fost evaluată prin SF-36v2. În cadrul ambelor studii, pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 15 mg au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a scorului Rezumatului componentelor fizice comparativ cu placebo în săptămâna 12. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

Pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a fatigabilității față de momentul inițial din punct de vedere statistic, măsurată prin scorul FACIT-F, în săptămâna 12, comparativ cu placebo în ambele studii. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

La momentul inițial, spondilita psoriazică a fost raportată la 31% și 34% dintre pacienții din SELECT-PsA 1 și, respectiv, din SELECT-PsA 2. Pacienții cu spondilită psoriazică tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat ameliorări față de valoarea inițială a scorurilor BASDAI (Indicele de activitate al bolii în spondilita anchilozantă Bath) comparativ cu placebo în săptămâna 24. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

*Spondiloartrită axială**Spondiloartrită axială fără dovadă radiografică*

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, cu spondiloartrită axială activă, fără dovadă radiografică. Studiul SELECT-AXIS 2 (SpA ax nr) a fost un studiu cu durată de 52 de săptămâni, controlat cu placebo, efectuat la 314 pacienți cu spondiloartrită axială activă, fără dovadă radiografică, cu un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente AINS sau cu intoleranță sau contraindicații la medicamentele AINS. Pacienții

trebuiau să fi avut semne obiective de inflamație, evidențiate prin valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) (definite ca > limita superioară a valorilor normale) și/sau sacroileită detectată cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM), și fără o dovadă radiologică caracteristică deteriorării structurale a articulațiilor sacroiliace. Pacienții aveau boală activă, așa cum este definită printr-o valoare ≥ 4 a Indicelui Bath pentru activitatea bolii în spondilita anchilozantă (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* BASDAI) și printr-o valoare ≥ 4 la scorul total al evaluării de către pacient a durerii de spate, pe baza unei scale numerice de evaluare (NRS) de la 0 la 10, în cadrul vizitelor de selecție și de la momentul inițial. La momentul inițial, pacienții aveau simptome de spondiloartrită axială, fără dovadă radiografică, în medie, timp de 9,1 ani, iar 29,1% dintre pacienți erau tratați concomitent cu MARMBsc. 32,9% dintre pacienți aveau un răspuns inadecvat sau prezentau intoleranță la terapia cu MARMBb. Pacienților li s-a administrat upadacitinib în doză de 15 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 52, toți pacienții randomizați să li se administreze placebo au fost trecuți la upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi. Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform evaluării *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40 (ASAS40) în săptămâna 14. Studiul a inclus o fază de extensie pe termen lung, timp de până la 2 ani. Dintre pacienții care au fost randomizați inițial la upadacitinib, 75% (117/156) în SELECT-AXIS 2 (SpA ax nr) au continuat tratamentul timp de 2 ani.

Răspunsul clinic

În cadrul SELECT-AXIS 2 (SpAax nr), un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg a obținut un răspuns ASAS40, comparativ cu placebo, în săptămâna 14 (tabelul 10).

O diferență numerică între grupurile de tratament a fost observată în toate momentele de evaluare, începând cu săptămâna 2 și până în săptămâna 14.

Tratamentul cu upadacitinib în doză de 15 mg a determinat îmbunătățiri ale componentelor ASAS individuale (evaluarea globală de către pacient a activității bolii, evaluarea durerii totale de spate, inflamația și funcționalitatea) și ale altor indicatori ai activității bolii, inclusiv PCRși, comparativ cu placebo, în săptămâna 14.

Eficacitatea upadacitinib în doză de 15 mg a fost demonstrată la nivel de subgrupuri, inclusiv sexul, IMC inițial, durata simptomelor de spondiloartrită axială fără dovadă radiografică, PCRși inițial, sacroileita la IRM și utilizarea anterioară de MARMBb.

Tabelul 10: Răspunsul clinic în SELECT-AXIS 2 (SpAax nr)

Grupul de tratament	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % de pacienți (ÎÎ 95%)^a		
Săptămâna 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1, 52,7)
Diferența față de placebo (ÎÎ 95%)	22,2 (12,1, 32,3) ^b	
Săptămâna 52	42,7 (34,9, 50,4)	62,8 (55,2, 70,4) ^d
ASAS20, % de pacienți (ÎÎ 95%)^a		
Săptămâna 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) ^b
Remisie parțială ASAS, % de pacienți (ÎÎ 95%)		
Săptămâna 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) ^c
BASDAI 50, % de pacienți (ÎÎ 95%)		
Săptămâna 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
Modificarea față de valoarea inițială a ASDAS-CRP (ÎÎ 95%)		
Săptămâna 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) ^b
Boală inactivă ASDAS, % de pacienți (ÎÎ 95%)		
Săptămâna 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) ^c

Activitate scăzută a bolii ASDAS, % de pacienți (ÎÎ 95%)		
Săptămâna 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
Abrevieri: ASAS20 (sau ASAS40) = îmbunătățire $\geq 20\%$ (sau $\geq 40\%$) conform criteriilor Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei; ASDAS-CRP = scorul activității bolii în spondilita anchilozantă - proteina C reactivă; BASDAI = Indicele Bath pentru activitatea bolii în spondilita anchilozantă (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>); PBO = placebo; UPA= upadacitinib ^a Un răspuns ASAS20 (ASAS40) este definit ca o îmbunătățire $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) și o îmbunătățire absolută față de valoarea inițială ≥ 1 (≥ 2) unitate(unități) (interval cuprins între 0 și 10) în ≥ 3 din 4 domenii (evaluarea globală de către pacient, durerea de spate totală, funcționalitate și inflamație) și nicio agravare în domeniul potențial rămas (definită ca o agravare $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate pentru ASAS20 sau definită ca o agravare > 0 unități pentru ASAS40). ^b valoare p cu control al multiplicității $\leq 0,001$ pentru comparația dintre upadacitinib și placebo ^c valoare p cu control al multiplicității $\leq 0,01$ pentru comparația dintre upadacitinib și placebo ^d Valoarea p nominală ≤ 0.001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo, conform secvenței de testare controlate prin multiplicitate prespecificată Pentru criteriile finale binare de evaluare, rezultatele se bazează pe analiza imputării non-respondenților în conjuncție cu imputarea multiplă. Pentru criteriile finale continue de evaluare, rezultatele se bazează pe modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială, utilizând analiza determinărilor repetate prin modele de efecte mixte.		

Eficacitatea s-a menținut pe parcursul a 2 ani, conform evaluării pe baza criteriilor finale de evaluare prezentate în tabelul 10.

Ameliorarea funcției fizice și ale rezultatelor corelate cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a funcției fizice față de valoarea inițială, comparativ cu placebo, conform evaluării pe baza BASFI la săptămâna 14.

Pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat ameliorări semnificative ale durerii totale de spate și ale durerii de spate nocturne, comparativ cu placebo, la săptămâna 14.

Pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat ameliorări semnificative ale calității vieții legată de starea de sănătate și ale stării generale de sănătate, conform determinărilor efectuate cu ajutorul ASQoL și, respectiv, al indicelui privind sănătatea ASAS, comparativ cu placebo, la săptămâna 14.

Ameliorările BASFI, ale durerii totale și nocturne de spate, ASQoL și indicelui privind sănătatea ASAS s-au menținut pe parcursul a 2 ani.

Măsurarea obiectivă a inflamației

Semnele de inflamație au fost evaluate prin intermediul IRM și exprimate ca o modificare față de momentul inițial a scorului Consorțiului Canadian de Cercetare a Spondiloartritei (SPARCC) pentru articulațiile sacroiliace. La săptămâna 14, s-a observat o ameliorare semnificativă a semnelor inflamatorii de la nivelul articulațiilor sacroiliace la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg, comparativ cu placebo. Ameliorarea inflamației, conform evaluării prin IRM, s-a menținut timp de 2 ani.

Spondilită anchilozantă (SA, spondioartrită axială cu dovadă radiografică)

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, la pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult cu spondilită anchilozantă activă pe baza Indicelui de activitate al bolii în spondilita anchilozantă Bath (BASDAI) ≥ 4 și evaluarea de către pacient a scorului total al durerii de spate ≥ 4 . Ambele studii au inclus o fază de extensie pe termen lung, de până la 2 ani.

SELECT-AXIS 1 a fost un studiu de 14 săptămâni, controlat cu placebo, care a inclus 187 de pacienți cu spondilită anchilozantă, cu un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente AINS sau intoleranță sau contraindicații pentru AINS și care nu au avut o expunere anterioară la MARMB biologice. La momentul inițial, pacienții prezentau simptome de spondilită anchilozantă de 14,4 ani în medie și aproximativ 16% dintre pacienți erau tratați concomitent cu MARMBsc. Pacienții au primit upadacitinib 15 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 14, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi. Criteriul de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns în ceea ce privește Criteriile de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei 40 (ASAS40) în săptămâna 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) a fost un studiu cu durata de 14 săptămâni, controlat cu placebo, care a inclus 420 de pacienți cu spondilită anchilozantă, cu expunere anterioară la MARMBb (77,4% au prezentat lipsa eficacității fie la un inhibitor al TNF, fie la un inhibitor de interleukină 17 (iIL-17); 30,2% au avut intoleranță; 12,9% au avut expunere anterioară, dar nu și lipsa eficacității la două MARMBb). La momentul inițial, pacienții prezentau simptome de spondilită anchilozantă de 12,8 ani, în medie, și aproximativ 31% dintre pacienți erau tratați concomitent cu MARMBsc. Pacienților li s-a administrat upadacitinib în doză de 15 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 14, toți pacienții randomizați pentru a li se administra placebo au fost trecuți la upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi. Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform evaluării *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40* (ASAS40) în săptămâna 14.

Dintre pacienții care au fost randomizați inițial la upadacitinib, 72% (67/93) în SELECT-AXIS 1 și 77% (163/211) în SELECT-AXIS 2 (AS) au continuat tratamentul timp de 2 ani.

Răspunsul clinic

În ambele studii, un procent semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg a obținut un răspuns ASAS40 comparativ cu placebo în săptămâna 14 (tabelul 11). O diferență numerică între grupurile de tratament a fost observată începând cu săptămâna 2 în studiul SELECT-AXIS 1 și cu săptămâna 4 în studiul SELECT-AXIS 2 (AS) pentru ASAS40.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a dus la îmbunătățiri ale componentelor ASAS individuale (evaluarea globală de către pacient a activității bolii, evaluarea durerii totale de spate, inflamație și funcție) și alți indicatori ai activității bolii, inclusiv PCR_s, în săptămâna 14 comparativ cu placebo.

Eficacitatea upadacitinib 15 mg a fost demonstrată, indiferent de subgrupurile evaluate, incluzând sexul, IMC inițial, durata simptomelor SA, PCR_s inițial și utilizarea anterioară de MARMBb.

Tabelul 11 Răspunsul clinic

Studiu	SELECT-AXIS 1 Netratați anterior cu MARMBb		SELECT-AXIS 2 (AS) RI-MARMBb	
Grupul de tratament	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % de pacienți (Î 95%) ^{a,b}				
Săptămâna 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0, 23,4)	44,5 (37,8, 51,3)
Diferența față de placebo (Î 95%)	26,1 (12,6, 39,5) ^c		26,4 (17,9, 34,9) ^c	
ASAS20, % de pacienți (Î 95%) ^a				
Săptămâna 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^c	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) ^c
Remisie parțială ASAS, % de pacienți (Î 95%)				
Săptămâna 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^c	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) ^c
BASDAI 50, % de pacienți (Î 95%)				
Săptămâna 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) ^c
Modificarea față de valoarea inițială a ASDAS-CRP (Î 95%)				
Săptămâna 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^c	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) ^c
Boală inactivă ASDAS, % de pacienți (Î 95%)				
Săptămâna 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^c	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) ^c
Activitate scăzută a bolii ASDAS, % de pacienți (Î 95%)				
Săptămâna 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^f	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) ^c
Îmbunătățire majoră ASDAS, % de pacienți (Î 95%)				
Săptămâna 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) ^e

^a Un răspuns ASAS20 (ASAS40) este definit ca o îmbunătățire ≥ 20% (≥ 40%) și o îmbunătățire absolută față de valoarea inițială ≥ 1 (≥ 2) unitate (unități) (interval cuprins între 0 și 10) în ≥ 3 din 4 domenii (evaluarea globală de către pacient, durerea de spate totală, funcție și inflamație) și nicio agravare în domeniul potențial rămas (definită ca o agravare ≥ 20% și ≥ 1 unitate pentru ASAS20 sau definită ca o agravare > 0 unități pentru ASAS40).

^b criteriu de evaluare principal

^c valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,001 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo

^d valoare p cu control al multiplicității ≤ 0,01 pentru comparația dintre upadacitinib și placebo

^e comparație fără control al multiplicității

^f analiză post-hoc pentru SELECT-AXIS 1, fără control al multiplicității

Pentru criteriile de evaluare binare, rezultatele din săptămâna 14 se bazează pe analiza imputării non-respondenților (SELECT-AXIS 1) și pe analiza imputării non-respondenților în conjuncție cu imputarea multiplă (SELECT-AXIS 2 [AS]). Pentru criteriile de evaluare continue, rezultatele din săptămâna 14 se bazează pe modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială, utilizând modele mixte pentru analiza determinărilor repetate.

În ambele studii, eficacitatea s-a menținut pe parcursul a 2 ani, conform evaluării pe baza criteriilor finale de evaluare prezentate în tabelul 11.

Răspunsul legat de funcția fizică și rezultate corelate cu starea de sănătate

În ambele studii, pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a funcției fizice față de valoarea inițială, comparativ cu placebo, conform evaluării pe baza Indicelui Bath al funcționalității în spondilita anchilozantă (BASFI) la săptămâna 14. Ameliorarea BASFI s-a menținut pe parcursul a 2 ani.

În studiul SELECT-AXIS 2 (AS), pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat ameliorări semnificative ale durerii totale de spate și ale durerii de spate nocturne, comparativ cu placebo, la săptămâna 14. Ameliorările durerii totale de spate și ale durerii de spate nocturne s-au menținut pe parcursul a 2 ani.

În studiul SELECT-AXIS 2 (AS), pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat ameliorări semnificative ale calității vieții legată de starea de sănătate și ale stării generale de sănătate, conform determinărilor efectuate cu ajutorul ASQoL și, respectiv, al Indicelui privind sănătatea ASAS, comparativ cu placebo, la săptămâna 14. Ameliorările ASQoL și indicelui privind sănătatea ASAS s-au menținut pe parcursul a 2 ani.

Entezita

În studiul SELECT-AXIS 2 (AS), pacienții cu entezită preexistentă (n=310) tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a entezitei comparativ cu placebo, conform măsurătorii bazate pe modificarea față de momentul inițial a scorului Maastricht privind entezita în spondilita anchilozantă (MASES) la săptămâna 14. Ameliorarea entezitei s-a menținut pe parcursul a 2 ani.

Mobilitatea coloanei vertebrale

În studiul SELECT-AXIS 2 (AS), pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a mobilității coloanei vertebrale comparativ cu placebo, conform măsurătorii bazate pe modificarea față de momentul inițial a indicelui metrologic Bath pentru spondilita anchilozantă (BASMI) la săptămâna 14. Ameliorarea BASMI s-a menținut pe parcursul a 2 ani.

Măsurarea obiectivă a inflamației

Semnele de inflamație au fost evaluate prin efectuarea IRM și exprimate ca o modificare față de valoarea inițială în scorul SPARCC pentru coloana vertebrală. În ambele studii, la săptămâna 14, s-a observat o ameliorare semnificativă a semnelor inflamatorii la nivelul coloanei vertebrale la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg, comparativ cu placebo. Ameliorarea inflamației, conform evaluării prin IRM, s-a menținut timp de 2 ani.

Arterita cu celule gigante

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate în cadrul SELECT-GCA, un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, cu arterită cu celule gigante cu debut nou sau recidivantă. SELECT-GCA a fost un studiu cu durată de 52 de săptămâni în care 428 pacienți au fost randomizați într-un raport 2:1:1 și au primit o doză de upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg sau placebo o dată pe zi. Toți pacienții au primit tratament de fond cu corticosteroizi (prednison sau prednisolon). Grupurile tratate cu upadacitinib au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat, care a urmărit atingerea unei doze de 0 mg la 26 de săptămâni; grupul care a primit placebo a urmat o schemă de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat, care a urmărit atingerea unei doze de 0 mg la 52 de săptămâni. Obiectivul primar a fost procentul de pacienți care au obținut o remisiune susținută la săptămâna 52, definită prin absența semnelor și simptomelor de arterită cu celule gigante de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, și aderența la schema de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat definită în protocol. Pacienții care au întrerupt prematur tratamentul de studiu (upadacitinib sau placebo) sau care au avut o evaluare lipsă, au fost clasificați ca non-respondenți. Studiul a inclus o extensie de 52 de săptămâni pentru o durată totală a studiului de până la 2 ani.

Răspunsul clinic

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni a demonstrat superioritate în atingerea remisiunii susținute fără corticosteroizi la săptămâna 52, comparativ cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni (tabelul 12). Rezultatele pentru fiecare componentă a remisiunii susținute și remisiunea completă susținută la săptămâna 52 au fost în concordanță cu cele ale obiectivelor compuse. Pentru remisiunea susținută la săptămâna 52 (obiectivul primar), un procent similar de pacienți din fiecare braț de tratament au fost clasificați ca non-respondenți din cauza întreruperii premature a tratamentului de studiu (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) sau din cauza unei evaluări lipsă (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Efectele tratamentului în subgrupuri (sex, vârstă, rasă, utilizare anterioară a unui inhibitor de interleukină 6, arterită cu celule gigante cu debut nou sau recidivantă, tratament de întreținere cu corticosteroizi și arterită cu celule gigante cu sau fără polimialgie reumatică) au fost în concordanță cu rezultatele din populația generală a studiului.

O proporție semnificativ mai mică de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni a avut cel puțin un episod acut de arterită cu celule gigante, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni până la săptămâna 52. În plus, riscul de apariție a episoadelor acute în brațul tratat cu upadacitinib a fost semnificativ mai mic decât în brațul cu placebo, conform măsurătorilor timpului până la primul episod acut, până la săptămâna 52 (tabelul 12).

Tabelul 12 Răspunsul clinic în studiul SELECT-GCA

Grupul de tratament	PBO + corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N = 112	UPA 15 mg + corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N = 209	Diferență de tratament (ÎI 95%)
Remisiune susținută la săptămâna 52 ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3, 27,8)
Remisiune completă susținută la săptămâna 52 ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3, 30,2)
Remisiune completă la săptămâna 52 ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4, 40,2)
Remisiune completă la săptămâna 24 ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7, 31,9)
Timpul până la primul episod acut de ACG până la săptămâna 52 ^d			0,57 ^{e,g} (0,399, 0,826)
Pacienți cu unul sau mai multe episoade acute de ACG până la săptămâna 52 ^d	55,6%	34,3%	0,47 ^{e,h} (0,29, 0,74)
Abrevieri: VSH = viteza de sedimentare a hematiilor; ACG = arterită cu celule gigante; PCR _{sî} = proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a Remisiunea susținută este definită prin obținerea atât a absenței semnelor și simptomelor ACG de la săptămâna 12 până la săptămâna 52 cât și a aderenței la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.			

^b Remisiunea completă susținută este definită prin obținerea absenței semnelor și simptomelor ACG de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, normalizarea VSH (până la ≤ 30 mm/oră; dacă VSH > 30 mm/oră și creșterea nu se poate atribui ACG, acest criteriu poate fi încă îndeplinit) de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, normalizarea PCR_s până la < 1 mg/dl fără creștere până la ≥ 1 mg/dl (la 2 vizite consecutive) de la săptămâna 12 până la săptămâna 52 și aderența la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat

^c Remisiunea completă este definită prin obținerea absenței semnelor și simptomelor ACG, normalizarea VSH (până la ≤ 30 mm/oră; dacă VSH > 30 mm/oră și creșterea nu se poate atribui ACG, acest criteriu poate fi încă îndeplinit), normalizarea PCR_s până la < 1 mg/dl și aderența la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat

^d Un episod acut de ACG se definește ca un eveniment care reprezintă o recurență a semnelor și simptomelor de ACG sau o valoare măsurată a VSH > 30 mm/oră (care poate fi atribuită ACG) și care necesită o creștere a dozei de corticosteroizi, și este luat în considerare doar după ce sunt îndeplinite toate cele 3 criterii următoare: absența recurenței semnelor și simptomelor ACG, normalizarea VSH și nicio creștere a dozei de corticosteroizi. Subiecții a căror evaluare nu îndeplinește toate cele 3 criterii se consideră ca având un episod acut de ACG la momentul inițial. Tipul până la primul episod acut de ACG este calculat de la momentul îndeplinirii tuturor celor 3 criterii de mai sus. Subiecții care îndeplinesc toate cele 3 criterii de mai sus dar nu manifestă niciodată un episod acut de ACG sunt cenzurați la ultima evaluare.

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Risc relativ

^h Probabilitate relativă

Doza cumulativă de corticosteroizi

Dintre pacienții care au finalizat 52 de săptămâni de urmărire, expunerea cumulativă la corticosteroizi la săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni față de placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni (mediană de 1 615 mg față de 2 882 mg). Comparatia între doza cumulativă de corticosteroizi din brațul tratat cu upadacitinib și brațul cu placebo este afectată de regimurile diferite pre-specificate ale schemelor de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat din brațul tratat cu upadacitinib față de brațul cu placebo.

Rezultate corelate cu starea de sănătate

Fatigabilitatea a fost evaluată folosind scorul FACIT privind fatigabilitatea. Pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial față de cei tratați cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, în ceea ce privește scorul FACIT privind fatigabilitatea, la săptămâna 52 (4,0, ÎI 95%: 1,33, 6,76).

Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate a fost evaluată folosind SF-36. Pacienții care au primit upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial, față de cei tratați cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, în ceea ce privește scorul pentru Sumarul componentei fizice din SF 36, la săptămâna 52 (3,75, ÎI 95%: 1,39, 6,11).

Dermatita atopică

Eficacitatea și siguranța dozelor zilnice de upadacitinib de 15 mg și 30 mg au fost evaluate în cadrul a trei studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, multicentrice (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 și AD UP) pe un total de 2782 de pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Upadacitinib a fost evaluat pe 542 (344 în analiza primară) de pacienți adolescenți și 2240 de pacienți adulți cu dermatită atopică

(DA) moderată până la severă, necontrolată adecvat cu medicamente topice. La momentul inițial, pacienții trebuiau să dispună de toate elementele de mai jos: un scor de evaluare globală efectuată de investigator (vIGA-AD) ≥ 3 în evaluarea generală a DA (eritem, indurație/formare de papule și secreții/formarea de cruste) pe o scală crescătoare a severității de la 0 la 4, un scor al Indicelui de extindere și severitate a eczemei (EASI) ≥ 16 (scor compus care evaluează extinderea și severitatea eritemului, edemului/formare de papule, zgârieturilor și lichenificării în 4 zone diferite ale corpului), o afectare minimă a suprafeței corporale (BSA) de $\geq 10\%$ și un scor mediu săptămânal pe Scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului (NRS) ≥ 4 .

În toate cele trei studii, pacienții au primit doze zilnice de upadacitinib de 15 mg ori 30 mg sau un placebo corespunzător timp de 16 săptămâni. În studiul AD UP, pacienții au primit, de asemenea, concomitent corticosteroizi topici (CST). După încheierea perioadei de regim dublu orb, pacienții randomizați inițial în grupurile tratate cu upadacitinib urmau să continue tratamentul cu aceeași doză până în săptămâna 260. Pacienții din grupul placebo au fost randomizați din nou, într-un raport 1:1, pentru a primi doze de upadacitinib de 15 mg sau 30 mg până în săptămâna 260.

Caracteristicile nivelului de referință

În studiile pe monoterapie (MEASURE UP 1 și 2), 50,0% dintre pacienți au avut, la nivelul de referință, scorul vIGA-AD 3 (moderat), iar 50,0% au avut, la nivelul de referință, scorul vIGA-AD 4 (sever). Scorul EASI mediu la nivelul de referință a fost de 29,3, iar scorul mediu NRS săptămânal pentru prurit cu intensitate maximă a fost de 7,3. În studiul cu tratament concomitent cu CST (AD UP), 47,1% dintre pacienți au avut, la nivelul de referință, scorul vIGA-AD 3 (moderat), iar 52,9% au avut, la nivelul de referință, scorul vIGA-AD 4 (sever). Scorul EASI mediu la nivelul de referință a fost de 29,7, iar scorul mediu NRS săptămânal pentru prurit cu intensitate maximă a fost de 7,2.

Răspunsul clinic

Studiile pe monoterapie (MEASURE UP 1 și MEASURE UP 2) și studiul cu CST concomitent (AD UP)

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib de 15 mg sau 30 mg a atins scorul vIGA-AD 0 sau 1, răspuns EASI 75 sau o îmbunătățire de ≥ 4 puncte a scorului NRS pentru prurit de intensitate maximă în comparație cu grupul placebo în săptămâna 16. De asemenea, au fost obținute îmbunătățiri rapide ale curățării pielii și ale pruritului (vezi tabelul 13).

Figura 1 prezintă proporția de pacienți care au prezentat un răspuns EASI 75 și modificarea procentuală medie față de scorul de referință pe scala de evaluare a intensității maxime a pruritului (NRS), respectiv până în săptămâna 16 pentru studiile MEASURE UP 1 și 2.

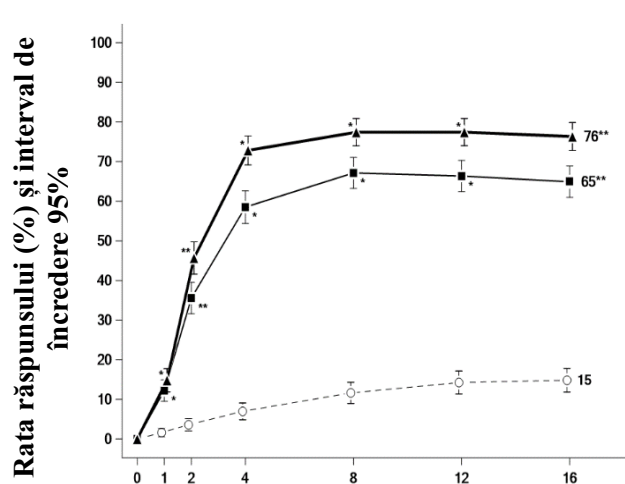
Tabelul 13 Rezultate privind eficacitatea upadacitinib

Studiu	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grup de tratament	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CST	UPA 15 mg + CST	UPA 30 mg + CST
Număr de subiecți randomizați	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Criterii de evaluare în săptămâna 16, % de subiecți cu răspuns (ÎI 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (co-primar)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (co-primar)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)

Studiu	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
NRS prurit intensitate max. ^c (îmbunătățire ≥ 4 puncte)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Criterii de evaluare constând în debut timpuriu, % de subiecți cu răspuns (Î 95%)									
EASI 75 ^a (Săptămâna 2)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
NRS prurit intensitate max. (îmbunătățire ≥ 4 puncte) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
Abrevieri: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Subiecții cărora li s-a administrat medicație de salvare sau pentru care nu există date au fost considerați subiecți fără răspuns. În grupurile cu placebo, upadacitinib 15 mg și, respectiv, upadacitinib 30 mg numărul și procentul de subiecți imputați ca non-responsivi pentru EASI 75 și vIGA-AD 0/1 la săptămâna 16, din cauza utilizării terapiei de salvare, au fost 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) în studiul MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) în studiul MEASURE UP 2 și 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) în studiul AD UP. ^a Pe baza numărului de subiecți randomizați ^b Un subiect cu răspuns a fost definit ca pacient cu vIGA-AD 0 sau 1 („fără simptome cutanate” sau „dispariție aproape completă a simptomelor cutanate”), cu o scădere de ≥ 2 puncte pe o scală ordinală de la 0 la 4 ^c Rezultatele prezentate pentru subsetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți care aveau inițial un scor ≥ 4 pe scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului (NRS)) ^d Semnificativ statistic comparativ cu placebo, cu $p < 0,001$ ^e $p < 0,001$ vs placebo, fără control al multiplicității ^f Ameliorări semnificative din punct de vedere statistic, față de placebo, au fost observate încă din ziua 1 după inițierea tratamentului cu upadacitinib 30 mg și la 2 zile după inițierea tratamentului cu upadacitinib 15 mg în studiile MEASURE UP 1 și 2									

Figura 1 Proporția pacienților cu răspuns EASI 75 și modificarea procentuală medie față de nivelul inițial a scorului NRS pentru prurit de intensitate maximă în studiile MEASURE UP 1 și MEASURE UP 2

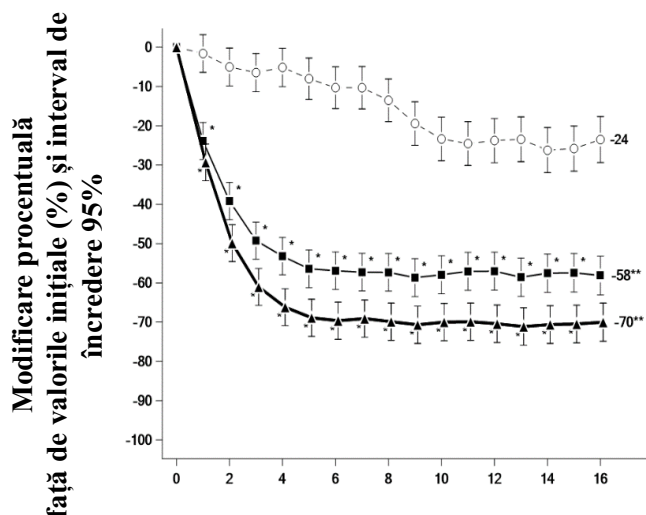
Proporția pacienților cu răspuns EASI 75



Săptămâni
 —○— Placebo
 —■— RINVOQ 15 mg QD
 —▲— RINVOQ 30 mg QD

*: $p < 0,001$ vs placebo, fără control al multiplicității
 **: semnificativ statistic comparativ cu placebo, cu $p < 0,001$

Modificarea procentuală medie față de scorul inițial NRS pentru prurit de intensitate maximă



Săptămâni
 —○— Placebo + CST
 —■— RINVOQ 15 mg QD + CST
 —▲— RINVOQ 30 mg QD + CST

Efectele tratamentului în subgrupuri (greutate, vârstă, sex, rasă și tratament sistemic anterior cu imunosupresoare) au fost în concordanță cu rezultatele din populația generală a studiului.

Rezultatele din săptămâna 16 s-au menținut până în săptămâna 52 la pacienții tratați cu upadacitinib de 15 mg sau 30 mg.

Calitatea vieții/rezultatele raportate de pacienți

Tabelul 14 Rezultatele raportate de pacienți pentru upadacitinib în săptămâna 16

Studiu	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grup de tratament						
Număr de subiecți randomizați	281	281	285	278	276	282
% de subiecți cu răspuns (Î 95%)						
Aderm-SS Durere cutanată (îmbunătățire ≥ 4 puncte) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
Aderm-IS Somn (îmbunătățire ≥ 12 puncte) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)

HADS pentru anxietate < 8 și HADS pentru depresie < 8 ^d	14 (8,20)	46% ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)
--	--------------	-----------------------------	----------------------------	--------------	----------------------------	----------------------------

Abrevieri: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Indexul dermatologic de calitate a vieții; HADS = Scala de evaluare a anxietății și a depresiei în mediu spitalicesc

Subiecții cărora li s-a administrat medicație de salvare sau pentru care nu există date au fost considerați subiecți fără răspuns.

Valorile pragurilor specificate corespund diferenței minime importante clinic (DMIC) și au fost utilizate pentru determinarea răspunsului.

^a Rezultatele prezentate pentru subșetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți cu scor de evaluare > DMIC la nivelul de referință)

^b Aderm-IS Somn evaluează dificultatea de a adormi, impactul somnului și trezirea cauzată de DA în timpul nopții.

^c Rezultatele prezentate pentru subșetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți cu scor DLQI > 1 la nivelul de referință).

^d Rezultatele prezentate pentru subșetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți cu scor HADS pentru anxietate ≥ 8 sau scorul HADS pentru depresie ≥ 8 la nivelul de referință)

^e Semnificativ statistic comparativ cu placebo, cu p < 0,001

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța upadacitinib au fost evaluate în cadrul a trei studii clinice de fază 3, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo: două studii replicate privind inducția, UC-1 (U-ACHIEVE *Induction*) și UC-2 (U-ACCOMPLISH), și un studiu privind tratamentul de întreținere UC-3 (U-ACHIEVE *Maintenance*). În plus, siguranța și eficacitatea upadacitinib au fost evaluate într-un studiu de extensie pe termen lung, UC-4 (U-ACTIVATE).

Activitatea bolii s-a bazat pe scorul Mayo adaptat (aMS - *adapted Mayo score*, sistem de evaluare Mayo care exclude evaluarea globală efectuată de medic), cu valori de la 0 la 9, și care are trei sub-scoruri, fiecare cu valori de la 0 (normal) la 3 (cel mai sever): un sub-scor pentru frecvența scaunului (*stool frequency subscore* - SFS), un sub-scor pentru sângerarea rectală (*rectal bleeding subscore* - RBS) și un sub-scor pentru endoscopie analizată central (*endoscopy subscore* - ES).

Studiile privind inducția (UC-1 și UC-2)

În cadrul studiilor UC-1 și UC-2, 988 de pacienți (473 și, respectiv, 515 pacienți) au fost randomizați pentru a li se administra upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi sau placebo timp de 8 săptămâni, cu un raport de alocare a tratamentului de 2:1, care au fost incluși în analiza eficacității. Toți pacienții înrolați au avut colită ulcerativă activă moderată până la severă, definită printr-un scor aMS de la 5 la 9, cu o valoare a ES de 2 sau 3 și eșec demonstrat la tratamentul anterior, inclusiv răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratamentul convențional și/sau biologic anterior. Eșecul terapeutic anterior la cel puțin 1 tratament biologic (eșec biologic anterior) a fost observat la 52% (246/473) și, respectiv, la 51% (262/515) dintre pacienți. Eșecul terapeutic anterior la tratamentul convențional, însă nu cu un medicament biologic (fără eșec biologic anterior), a fost observat la 48% (227/473) și, respectiv, 49% (253/515) dintre pacienți.

La momentul inițial din studiile UC-1 și UC-2, 39% și 37% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi, 1,1% și 0,6% dintre pacienți au fost tratați cu metotrexat, iar 68% și 69% dintre pacienți au fost tratați cu aminosalicilați. Administrarea concomitentă de tiopurină nu a fost permisă în timpul studiilor. Activitatea bolii pacienților a fost moderată (aMS ≥ 5, ≤ 7) la 61% și la 60% dintre pacienți și severă (aMS > 7) la 39% și la 40% dintre pacienți.

Criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică, conform scorului aMS în săptămâna 8. Tabelul 15 prezintă criteriile finale principale și criteriile finale secundare cheie de evaluare, inclusiv răspunsul clinic, vindecarea mucoaselor, vindecarea mucoasei observată histologic-endoscopic și vindecarea mucoasei în profunzime.

Tabelul 15 Proporția pacienților care întrunesc criteriile finale principale și secundare cheie de evaluare a eficacității în săptămâna 8, în cadrul studiilor privind inducția UC-1 și UC-2

Criteriu final de evaluare	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Diferență de tratament (Î 95%)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Diferență de tratament (Î 95%)
Remisiune clinică^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Eșec biologic anterior ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Fără eşec biologic anterior ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Răspuns clinic^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Eșec biologic anterior ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Fără eşec biologic anterior ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Vindecarea mucoasei^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Eșec biologic anterior ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Fără eşec biologic anterior ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Vindecarea mucoasei observată histologic-endoscopic^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Eșec biologic anterior ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Fără eşec biologic anterior ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Vindecarea mucoasei în profunzime^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Eșec biologic anterior ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Fără eşec biologic anterior ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Abrevieri: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS - *adapted Mayo score*, bazat pe sistemul de evaluare Mayo (care exclude evaluarea globală efectuată de medic), cu valori de la 0 la 9 și care are trei sub-scoruri, fiecare cu valori de la 0 (normal) la 3 (cel mai sever): un sub-scor pentru frecvența scaunului (*stool frequency subscore* - SFS), un sub-scor pentru sângerarea rectală (*rectal bleeding subscore* - RBS) și un sub-scor pentru endoscopie analizată central (*endoscopy subscore* - ES).

⁺Numărul de pacienți cu „Eșec biologic anterior” din studiile UC-1 și UC-2 este de 78 și 89 în grupul la care s-a administrat placebo și, respectiv, de 168 și 173 în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg; numărul de pacienți „Fără eşec biologic anterior” din studiile UC-1 și UC-2 este de 76 și 85 în grupul la care s-a administrat placebo și, respectiv, de 151 și 168 în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg.

* $p < 0,001$, diferență de tratament ajustată (Î 95%)

^a Per aMS: SFS ≤ 1 și nu mai mare decât la momentul inițial, RBS = 0, ES ≤ 1 fără friabilitate

^b Per aMS: scădere ≥ 2 puncte și $\geq 30\%$ față de momentul inițial și o scădere a RBS ≥ 1 față de momentul inițial sau un RBS absolut ≤ 1 .

^c ES ≤ 1 fără friabilitate

^d ES ≤ 1 fără friabilitate și scor Geboes $\leq 3,1$ (indicând infiltrarea de neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație).

^e ES = 0, scor Geboes < 2 (ceea ce indică absența neutrofilelor în cripte sau în *lamina propria* și nicio creștere a eozinofilelor, absența distrugerii criptelor și a eroziunilor, ulceratiilor sau țesutului de granulație)

Activitatea și simptomele bolii

Scorul Mayo adaptat parțial (*partial adapted Mayo score* - paMS) este compus din SFS și RBS. Răspunsul privind simptomele conform scorului paMS este definit ca o scădere ≥ 1 punct și $\geq 30\%$ față de momentul inițial și o scădere a RBS ≥ 1 sau un RBS absolut ≤ 1 . O ameliorare semnificativă statistic comparativ cu placebo, conform paMS, a fost observată încă din săptămâna 2 (UC-1: 60,1% față de 27,3% și UC-2: 63,3% față de 25,9%).

Inducție extinsă

Un total de 125 de pacienți din studiile UC-1 și UC-2 la care nu s-a obținut răspuns clinic după 8 săptămâni de tratament cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi au fost incluși într-o perioadă de inducție extinsă, în regim deschis, cu durată de 8 săptămâni. După încă 8 săptămâni (16 săptămâni în total) de tratament cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi, 48,3% dintre pacienți au avut răspuns clinic conform aMS. Dintre pacienții care au răspuns la tratamentul de 16 săptămâni cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi, la 35,7% și 66,7% dintre pacienți s-a menținut răspunsul clinic conform aMS, iar 19,0% și 33,3% dintre pacienți au atins remisiune clinică conform aMS, în săptămâna 52, cu un tratament de întreținere cu upadacitinib în doză de 15 mg și, respectiv, de 30 mg o dată pe zi.

Studiul privind tratamentul de întreținere (UC-3)

Analiza eficacității pentru studiul UC-3 a fost efectuată la 451 de pacienți care au atins un răspuns clinic conform aMS după 8 săptămâni de tratament de inducție cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o dată pe zi upadacitinib 15 mg, 30 mg sau placebo, timp de până la 52 de săptămâni.

Criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică, conform aMS, în săptămâna 52. Tabelul 16 prezintă criteriile finale secundare cheie de evaluare, inclusiv menținerea remisiunii clinice, remisiunii clinice fără administrare de corticosteroizi, vindecării mucoasei, vindecării mucoasei observată histologic-endoscopic și vindecării mucoasei în profunzime.

Tabelul 16 Proportia pacienților care întrunesc criteriile finale principale și secundare cheie de evaluare a eficacității în săptămâna 52, în cadrul studiului privind tratamentul de întreținere UC-3

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Diferență de tratament 15 mg față de PBO (ÎI 95%)	Diferență de tratament 30 mg față de PBO (ÎI 95%)
Remisiune clinică^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Eșec biologic anterior ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Fără eșec biologic anterior ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Menținerea remisiunii clinice^b	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Eșec biologic anterior	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Fără eșec biologic anterior	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Remisiune clinică fără administrare de corticosteroizi^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Eșec biologic anterior	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%

Fără eșec biologic anterior	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Vindecarea mucoasei^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Eșec biologic anterior ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Fără eșec biologic anterior ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Vindecarea mucoasei observată histologic-endoscopic^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Eșec biologic anterior ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Fără eșec biologic anterior ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Vindecarea mucoasei în profunzime^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Eșec biologic anterior ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Fără eșec biologic anterior ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Abrevieri: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS - *adapted Mayo score*, bazat pe sistemul de evaluare Mayo (care exclude evaluarea globală efectuată de medic), cu valori de la 0 la 9 și care are trei sub-scoruri, fiecare cu valori de la 0 (normal) la 3 (cel mai sever): un sub-scor pentru frecvența scaunului (*stool frequency subscore* - SFS), un sub-scor pentru sângerarea rectală (*rectal bleeding subscore* - RBS) și un sub-scor pentru endoscopie analizată central (*endoscopy subscore* - ES).

⁺Numărul de pacienți cu „Eșec biologic anterior” este de 81, 71 și 73 în grupurile cu placebo, upadacitinib 15 mg și, respectiv, 30 mg. Numărul de pacienți „Fără eșec biologic anterior” este de 68, 77 și 81 în grupurile cu placebo, upadacitinib 15 mg și, respectiv, 30 mg.

* p < 0,001, diferență de tratament ajustată (ÎI 95%)

^a Per aMS: SFS ≤ 1 și nu mai mare decât la momentul inițial, RBS = 0, ES ≤ 1 fără friabilitate

^b Remisiune clinică conform aMS în săptămâna 52 la pacienții care au atins remisiune clinică la finalul tratamentului de inducție.

^c Remisiune clinică conform aMS în săptămâna 52 și fără corticosteroizi timp de ≥ 90 de zile imediat înainte de săptămâna 52 la pacienții care au atins remisiune clinică la finalul tratamentului de inducție.

^d ES ≤ 1 fără friabilitate

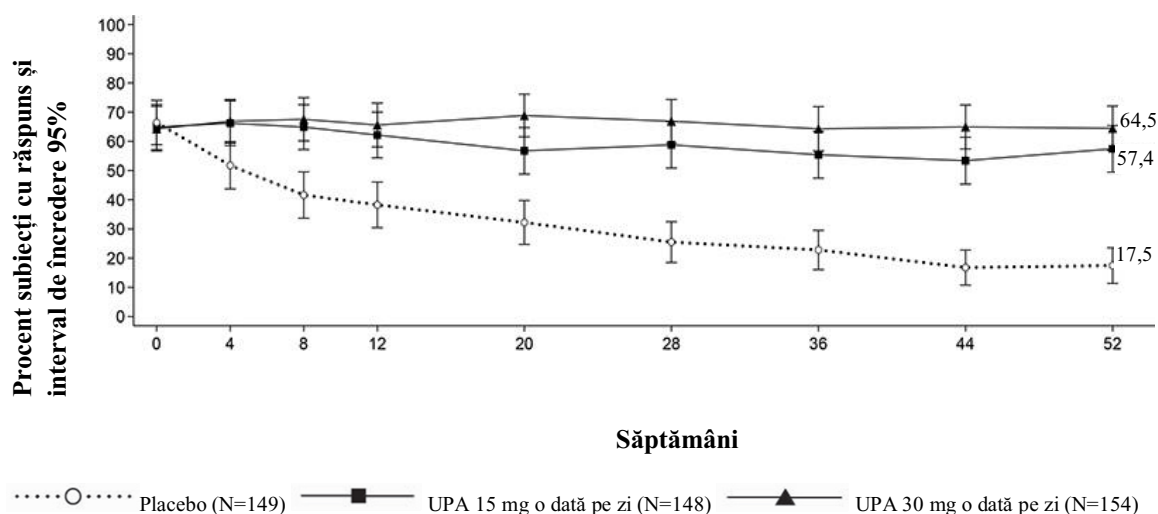
^e ES ≤ 1 fără friabilitate și scor Geboes ≤ 3,1 (ceea ce indică infiltrarea de neutrofile în < 5% dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulcerații sau țesut de granulație).

^f ES = 0, scor Geboes < 2 (ceea ce indică absența neutrofilelor în cripte sau *lamina propria* și nicio creștere a eozinofilelor, absența distrugerii criptelor și a eroziunilor, ulcerațiilor sau țesutului de granulație).

Simptomele bolii

Remisiunea privind simptomele conform paMS, definită ca SFS ≤ 1 și RBS = 0, a fost atinsă în timp, până în săptămâna 52, de mai mulți pacienți tratați cu upadacitinib în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo (figura 2).

Figura 2 Proporția pacienților cu remisiune privind simptomele conform scorului Mayo adaptat parțial de-a lungul timpului, în cadrul studiului UC-3 privind tratamentul de întreținere



Evaluare endoscopică

Remisiunea endoscopică (normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei) a fost definită printr-un ES de 0. În săptămâna 8, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, au atins remisiune endoscopică (UC-1: 13,7%, comparativ cu 1,3%, UC-2: 18,2%, comparativ cu 1,7%). În cadrul studiului UC-3, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib în doză de 15 mg și 30 mg o dată pe zi, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, au atins remisiune endoscopică în săptămâna 52 (24,2% și 25,9%, comparativ cu 5,6%). Menținerea vindecării mucoasei în săptămâna 52 ($ES \leq 1$ fără friabilitate) a fost observată la o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib în doză de 15 mg și 30 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo (61,6% și 69,5%, comparativ cu 19,2%), la pacienții care au prezentat vindecarea mucoasei la sfârșitul inducției.

Calitatea vieții

Pacienții tratați cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi au demonstrat o ameliorare semnificativ mai mare și relevantă clinic a calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate, măsurată cu ajutorul scorului total la Chestionarul privind bolile inflamatorii intestinale (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Au fost observate ameliorări ale scorurilor pentru toate cele 4 domenii: simptome sistemice (inclusiv fatigabilitate), funcție socială, funcție emoțională și simptome intestinale (inclusiv durere abdominală și nevoie imperioasă de defecație). Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 8 față de momentul inițial în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo, au fost de 55,3 și 21,7 în studiul UC-1 și, respectiv, de 52,2 și 21,1 în studiul UC-2. Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 52, față de momentul inițial, au fost de 49,2, 58,9 și 17,9 la pacienții cărora li s-a administrat o dată pe zi upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, placebo.

Studiul de extensie pe termen lung (UC-4)

Pacienții care au atins o remisiune clinică în UC-3 per aMS la 1 an au fost eligibili să continue cu aceeași doză în studiul de extensie (UC-4). La intrarea în UC-4, au fost 96 și 146 pacienți în remisiune clinică și 49 și 82 pacienți în remisiune endoscopică cu upadacitinib 15 mg și respectiv, 30 mg. Această populație de studiu se suprapune parțial, dar nu în întregime, cu populația prezentată în tabelul de mai sus care prezintă procentul de pacienți care au îndeplinit obiectivele la săptămâna 52 în studiul de întreținere UC-3. Dintre pacienții care au obținut remisiune în UC-3 per aMS la 1 an și au avut date disponibile la 96 săptămâni, 55/70 (78,6%) și 75/89 (84,3%) au menținut remisiunea clinică și 22/34

(64,7%) și 40/54 (74,1%) au menținut remisiunea endoscopică după 96 săptămâni de tratament adițional cu upadacitinib 15 mg și respectiv, 30 mg.

La pacienții care au intrat în studiul de extensie după încheierea UC-3 (1 an) și care au avut date disponibile la 96 săptămâni, îmbunătățirile în scorurile totale IBDQ și în scorurile de domeniu IBDQ au fost menținute până la săptămâna 96 a UC-4.

Profilul de siguranță al upadacitinib în tratamentul pe termen lung a fost în concordanță cu cel din perioada controlată cu placebo.

Boală Crohn

Eficacitatea și siguranța upadacitinib au fost evaluate în cadrul a trei studii clinice de fază 3, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo: două studii privind inducția, CD-1 (U-EXCEED) și CD-2 (U-EXCEL), urmate de un studiu de extensie pe termen lung privind tratamentul de întreținere, cu durată de 52 de săptămâni, CD-3 (U-ENDURE). Criteriile de evaluare co-principale au fost remisiunea clinică și răspunsul endoscopic în săptămâna 12 pentru CD-1 și CD-2 și în săptămâna 52 pentru CD-3.

Pacienții înrolați aveau vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani, cu boală Crohn (CD) activă, moderată până la severă, definită drept frecvența medie zilnică a scaunelor foarte moi sau lichide (*stool frequency* - SF) ≥ 4 și/sau scor mediu zilnic al durerii abdominale (*abdominal pain score* - APS) ≥ 2 , și un scor endoscopic simplu pentru boala Crohn (*Simple Endoscopic Score for CD* - SES-CD) revizuit la nivel central de ≥ 6 sau ≥ 4 pentru boala ileală izolată, excluzând componenta de îngustare. Pacienții cu stricturi intestinale simptomatice au fost excluși din studiile privind boala Crohn.

Studiile privind inducția (CD-1 și CD-2)

În cadrul studiilor CD-1 și CD-2, 1 021 de pacienți (495 și, respectiv, 526 pacienți) au fost randomizați pentru a li se administra upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni, cu un raport de alocare a tratamentului de 2:1.

În CD-1, toți pacienții au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu una sau mai multe terapii biologice (eșec biologic anterior). Dintre acești pacienți, 61% (301/495) au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la două sau mai multe terapii biologice.

În CD-2, 45% (239/526) pacienți au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu una sau mai multe terapii biologice (eșec biologic anterior), iar 55% (287/526) au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu terapii convenționale, dar nu la terapie biologică (fără eșec biologic anterior).

La momentul inițial din studiile CD-1 și CD-2, 34% și 36% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi, 7% și 3% dintre pacienți au fost tratați cu imunomodulatoare, iar 15% și 25% dintre pacienți au fost tratați cu aminosalicilați.

În ambele studii, pacienții cărora li s-au administrat corticosteroizi la momentul inițial au început o schemă de reducere treptată a corticosteroizilor începând cu săptămâna 4.

Ambele studii au inclus o perioadă de tratament extinsă cu durată de 12 săptămâni cu upadacitinib 30 mg o dată pe zi la pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 45 mg o dată pe zi și nu au obținut răspuns clinic în ceea ce privește SF/APS (scădere $\geq 30\%$ a valorii zilnice medii a SF pentru scaunele foarte moi sau lichide și/sau scădere $\geq 30\%$ a valorii zilnice medii a APS și niciuna mai mare decât valoarea inițială) în săptămâna 12.

Activitatea clinică a bolii și simptomele

În CD-1 și CD-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg a atins criteriul de evaluare co-principal al remisiunii clinice în săptămâna 12, comparativ cu placebo (tabelul 17). Debutul eficacității a fost rapid și a fost atins încă din săptămâna 2 (tabelul 17).

În ambele studii, pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 45 mg au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a fatigabilității față de momentul inițial, măsurată prin scorul FACIT-F în săptămâna 12, comparativ cu placebo.

Evaluarea endoscopică

În CD-1 și CD-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg a atins criteriul de evaluare co-principal al răspunsului endoscopic în săptămâna 12, comparativ cu placebo (tabelul 17). În CD-1 și CD-2, o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg (14% și, respectiv, 19%), comparativ cu placebo (0% și, respectiv, 5%), au atins SES-CD 0-2.

Tabelul 17 Proporția pacienților care întrunesc criteriile primare și suplimentare de evaluare a eficacității, în cadrul studiilor privind inducția CD-1 și CD-2

Studiul	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Grupul de tratament	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferență de tratament (ÎI 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Diferență de tratament (ÎI 95%)
Criterii de evaluare co-principale în Săptămâna 12						
Remisiune clinică^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Eșec biologic anterior				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Fără eşec biologic anterior				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Răspuns endoscopic^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Eșec biologic anterior				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Fără eşec biologic anterior				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Criterii de evaluare suplimentare în Săptămâna 12						
Remisiune clinică, conform CDAI^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Răspuns clinic (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Remisiune clinică fără administrarea de corticosteroizi^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Remisiune endoscopică^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Vindecarea mucoasei^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Criterii de evaluare cu debut precoce						
Remisiune clinică în Săptămâna 4^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 în Săptămâna 2^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Abrevieri: PBO = placebo; UPA = upadacitinib

* Valoare $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

** Valoare $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

*** Valoare p nominală $< 0,001$ pentru comparația dintre UPA și PBO, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

^a Valoarea zilnică medie a SF $\leq 2,8$ și APS $\leq 1,0$ și niciuna mai mare decât valoarea inițială

^b Scădere a scorului SES-CD $> 50\%$ față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția (sau, pentru pacienții cu un scor SES-CD de 4 la momentul inițial al studiului privind inducția, o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția)

^c CDAI < 150

^d Scădere cu cel puțin 100 de puncte a scorului CDAI față de valoarea inițială

^e Întreruperea tratamentului cu steroizi și obținerea remisiunii clinice în rândul pacienților tratați cu steroizi la momentul inițial

^f SES-CD ≤ 4 și o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială și niciun subscor > 1 în orice variabilă individuală

^g Subscorul suprafeței ulcerate SES-CD de 0 la pacienții cu subscorul suprafeței ulcerate SES-CD ≥ 1 la momentul inițial

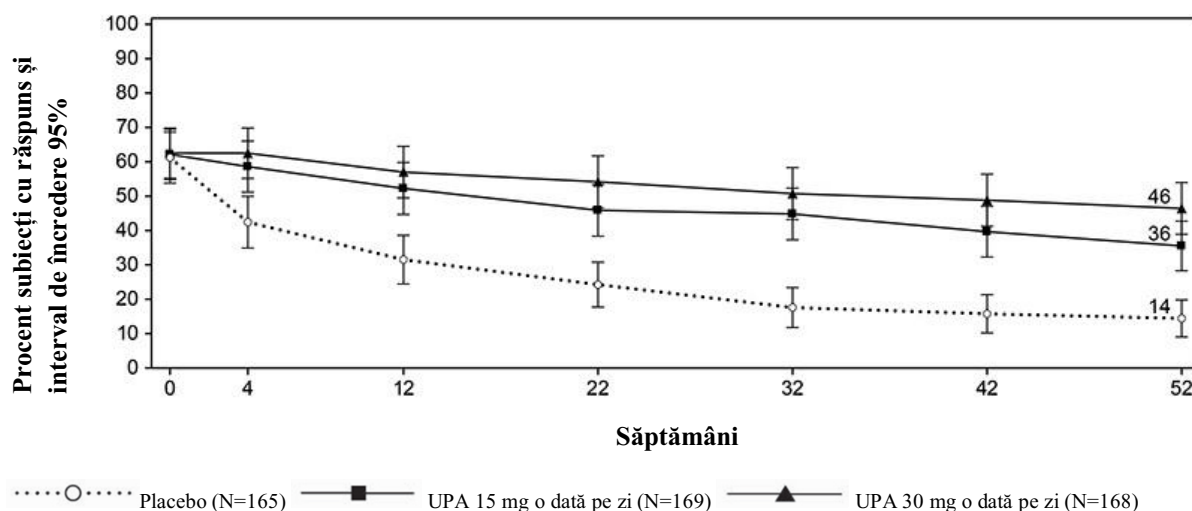
Studiul privind tratamentul de întreținere (CD-3)

Analiza eficacității pentru studiul CD-3 a fost efectuată la 502 pacienți care au atins un răspuns clinic conform SF/APS cu tratamentul de inducție de 12 săptămâni cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi. Pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra o schemă de întreținere fie cu upadacitinib 15 mg sau 30 mg sau cu placebo o dată pe zi, până la 52 de săptămâni.

Activitatea clinică a bolii și simptomele

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg au atins criteriul de evaluare co-primar al remisiunii clinice în săptămâna 52, comparativ cu placebo (figura 3, tabelul 18).

Figura 3 Proporția pacienților care au atins remisiunea clinică în cadrul studiului CD-3 privind tratamentul de întreținere



Pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 30 mg au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a fatigabilității față de momentul inițial, măsurată prin scorul FACIT-F în săptămâna 52, comparativ cu placebo.

Tabelul 18 Proporția pacienților care întrunesc criteriile primare și suplimentare de evaluare a eficacității în săptămâna 52, în cadrul studiului privind tratamentul de întreținere CD-3

Grupul de tratament	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Diferență de tratament 15 mg față de PBO (Î 95%)	Diferență de tratament 30 mg față de PBO (Î 95%)
Criterii de evaluare co-primare					
Remisiune clinică^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Eșec biologic anterior	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Fără eşec biologic anterior	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Răspuns endoscopic^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Eșec biologic anterior	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Fără eşec biologic anterior	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Criterii de evaluare suplimentare					
Remisiune clinică, conform CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Răspuns clinic (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Remisiune clinică fără administrarea de corticosteroizi^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Mentținerea remisiunii clinice^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Remisiune endoscopică^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Vindecarea mucoasei^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Remisiune profundă^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Abrevieri: PBO = placebo; UPA = upadacitinib

⁺ Grupul la care s-a administrat placebo a fost format din pacienți care au obținut un răspuns clinic conform SF/APS cu upadacitinib 45 mg la încheierea studiului privind inducția și au fost randomizați pentru a li se administra placebo la începutul tratamentului de întreținere

* Valoare $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

** Valoare $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

*** Valoare p nominală $< 0,001$ pentru comparația dintre UPA și PBO, diferența de tratament ajustată (Î 95%)

^a Valoarea zilnică medie a SF $\leq 2,8$ și APS $\leq 1,0$ și niciuna mai mare decât valoarea inițială

^b Scădere a scorului SES-CD $> 50\%$ față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția (sau, pentru pacienții cu un scor SES-CD de 4 la momentul inițial al studiului privind inducția, o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția)

^c CDAI < 150

^d Scăderea CDAI ≥ 100 puncte față de valoarea inițială

^e Fără administrare de corticosteroizi timp de 90 de zile înainte de săptămâna 52 și atingerea remisiunii clinice. În subgrupul de pacienți care au fost tratați cu corticosteroizi la momentul inițial al studiului privind inducția, 38% (N=63) din grupul tratat cu upadacitinib 15 mg, 38% (N=63) din grupul tratat cu upadacitinib

30 mg și 5% (N=61) din grupul la care s-a administrat placebo nu au primit corticosteroizi timp de 90 de zile înainte de săptămâna 52 și au fost în remisiune clinică

^f Definit drept atingerea remisiunii clinice în săptămâna 52 la pacienții care au obținut remisiune clinică la intrarea în studiul privind tratamentul de întreținere

^g SES-CD ≤ 4 și o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială și niciun subscor > 1 în orice variabilă individuală

^h Subscorul suprafeței ulcerate SES-CD de 0 la pacienții cu subscorul suprafeței ulcerate SES-CD ≥ 1 la momentul inițial

ⁱ Remisiune clinică și remisiune endoscopică

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic conform SF/APS la inducția cu upadacitinib în săptămâna 12 din cadrul CD-1 și CD-2 (122 de pacienți) li s-a administrat upadacitinib 30 mg o dată pe zi timp de încă 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, 53% au obținut răspuns clinic în săptămâna 24. Dintre pacienții care au răspuns la perioada extinsă de tratament și li s-a administrat în continuare tratament de întreținere cu upadacitinib 30 mg, 25% au obținut remisiune clinică și 22% au obținut răspuns endoscopic în săptămâna 52.

Evaluare endoscopică

În CD-3, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg au atins criteriul de evaluare co-primar al răspunsului endoscopic în săptămâna 52, comparativ cu placebo (tabelul 18). În plus față de criteriile de evaluare endoscopice descrise în tabelul 18, o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg (11% și, respectiv, 21%), comparativ cu placebo (3%), au atins SES-CD 0-2 în săptămâna 52. Remisiunea endoscopică fără administrarea de corticosteroizi în rândul pacienților tratați cu steroizi la momentul inițial a fost obținută la o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg (17% și, respectiv, 25%), comparativ cu placebo (3%), în săptămâna 52.

Rezolvarea manifestărilor extraintestinale

Rezolvarea manifestărilor extraintestinale a fost observată la o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg (25%) și o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 30 mg (36%), comparativ cu placebo (15%), în săptămâna 52.

Tratamentul de salvare

În CD-3, pacienții care au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat pierderea răspunsului în timpul tratamentului de întreținere au fost eligibili pentru a li se administra tratament de salvare cu upadacitinib 30 mg. Dintre pacienții care au fost randomizați în grupul de upadacitinib 15 mg și cărora li s-a administrat tratament de salvare cu upadacitinib 30 mg timp de cel puțin 12 săptămâni, 84% (76/90) au obținut răspuns clinic în ceea ce privește SF/APS și 48% (43/90) au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după începerea administrării tratamentului de salvare.

Rezultate privind calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate

Pacienții tratați cu upadacitinib au demonstrat o ameliorare mai mare a calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate (HRQOL), măsurată cu ajutorul scorului total al Chestionarului privind bolile inflamatorii intestinale (IBDQ), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Au fost observate ameliorări ale scorurilor pentru toate cele 4 domenii: simptome sistemice (inclusiv oboseală) și simptome intestinale (inclusiv durere abdominală și nevoie imperioasă de defecație), precum și funcția socială și cea emoțională. Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 12 față de momentul inițial în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo, au fost de 46,0 și 21,6 în studiul CD-1 și, respectiv, de 46,3 și 24,4 în studiul CD-2. Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 52, față de momentul inițial, au fost de 59,32, 64,5 și 46,4 la pacienții cărora li s-a administrat o dată pe zi upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, placebo.

Copii și adolescenți

În total, 542 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu dermatită atopică moderată până la severă, au fost randomizați în cadrul a trei studii globale de fază 3, dintre care 344 au fost evaluați pentru analiza primară. Adolescenții din analiza primară au fost randomizați pentru a li se administra fie upadacitinib 15 mg (N = 114), fie upadacitinib 30 mg (N = 114), fie placebo corespunzător (N = 116), în monoterapie sau asociere cu corticosteroizi cu administrare topică. Eficacitatea a fost concordantă între adolescenți și adulți. În general, profilul de siguranță la adolescenți a fost similar cu cel la adulți, cu creșteri dependente de doză ale frecvenței anumitor evenimente adverse, care includ neutropenia și herpes zoster. Pentru ambele doze, frecvența neutropeniei a fost ușor crescută la adolescenți, comparativ cu cea la adulți. Pentru ambele doze, frecvența herpes zoster a fost mai crescută la adulți comparativ cu cea observată la adolescenți.

Tabelul 19 Rezultate privind eficacitatea upadacitinib la adolescenți în săptămâna 16

Studiu	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grup de tratament	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CST	UPA 15 mg + CST	UPA 30 mg + CST
Număr de subiecți adolescenți randomizați	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% subiecți cu răspuns (Î 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	69 (55,83)	3 (0,8)	42 (26,59)	62 (46,79)	8 (0,16)	31 (16,45)	65 (50,80)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	83 (72,95)	14 (3,25)	67 (51,83)	74 (59,90)	30 (16,44)	56 (41,72)	76 (62,90)
Scor NRS pentru evaluarea intensității maxime a pruritului ^c (îmbunătățire ≥ 4 puncte)	15 (4,27)	45 (30,60)	55 (40,70)	3 (0,8)	33 (16,50)	50 (33,67)	13 (2,24)	42 (26,58)	55 (38,72)
Abrevieri: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Subiecții cărora li s-a administrat medicație de salvare sau pentru care nu există date au fost considerați non-responsivi. ^a Pe baza numărului de subiecți randomizați ^b Un subiect responsiv a fost definit ca pacient cu vIGA-AD 0 sau 1 („fără simptome cutanate” sau „dispariție aproape completă a simptomelor cutanate”), cu o scădere ≥ 2 puncte pe o scală ordinală de la 0 la 4 ^c Rezultatele prezentate pentru subșetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți care aveau inițial un scor ≥ 4 pe scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului (NRS))									

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RINVOQ la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în artrita idiopatică cronică (incluzând poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondiloartrita și artrita idiopatică juvenilă), dermatita atopică, colita ulcerativă și boala Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerile plasmatice ale upadacitinib sunt proporționale cu doza în intervalul dozei terapeutice. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 4 zile cu acumulare minimă după mai multe administrări o dată pe zi.

Absorbție

După administrarea pe cale orală a formei farmaceutice cu eliberare prelungită de upadacitinib, acesta este absorbit într-un interval median T_{max} de 2 până la 4 ore. Administrarea concomitentă cu alimente bogate în grăsimi nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor de upadacitinib (creștere a valorilor ASC cu 29% și a C_{max} cu 39% până la 60%). În studiile clinice, upadacitinib a fost administrat indiferent de orarul meselor (vezi pct. 4.2). *In vitro*, upadacitinib este substrat pentru transportorii de eflux, glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribuție

Upadacitinib se leagă în proporție de 52% de proteinele plasmatică. Upadacitinib se distribuie în mod similar între componentele celulare plasmatică și sanguine, după cum o indică valoarea raportului sânge-plasmă de 1,0.

Metabolizare

Metabolizarea upadacitinib este mediata de enzima CYP3A4, cu o posibilă contribuție minoră a CYP2D6. Activitatea farmacologică a upadacitinib este atribuită moleculei parentale. Într-un studiu cu radiotrasor la om, upadacitinib nemodificat a reprezentat 79% din radioactivitatea plasmatică totală, în timp ce metabolitul său principal (rezultat prin monooxidare, urmată de glucuronidare) a reprezentat 13% din radioactivitatea totală la nivel plasmatic. Nu au fost identificați metaboliți activi pentru upadacitinib.

Eliminare

După administrarea unei singure doze de soluție cu eliberare imediată de upadacitinib marcat- $[C^{14}]$, upadacitinib a fost eliminat preponderent sub forma substanței parentale nemodificate în urină (24%) și în materii fecale (38%). Aproximativ 34% din doza de upadacitinib a fost excretată sub formă de metaboliți. Timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru upadacitinib a variat între 9 și 14 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Valoarea ASC a upadacitinib a fost cu 18%, 33% și 44% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (rata estimată a filtrării glomerulare între 60 și 89 ml/min/1,73 m²), moderată (rata estimată a filtrării glomerulare între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, severă (rata estimată a filtrării glomerulare între 15 și 29 ml/min/1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valoarea C_{max} a upadacitinib a fost similară la subiecții cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală. Insuficiența renală ușoară sau moderată nu a avut efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și moderată (clasa Child-Pugh B) nu au efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib. Valoarea ASC a upadacitinib a fost cu 28% și 24% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, moderată, comparativ cu subiecții care aveau funcție hepatică normală. Valoarea C_{max} pentru upadacitinib nu s-a modificat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și a fost cu 43% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, față de cei cu funcție hepatică normală. Upadacitinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica upadacitinib nu a fost încă evaluată la copii și adolescenți cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, colită ulcerativă și boală Crohn (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica și concentrațiile la starea de echilibru pentru upadacitinib sunt similare la adulți și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, cu dermatită atopică. La adolescenți cu greutate cuprinsă între 30 kg și mai mică de 40 kg, dozele au fost determinate prin modelarea și simularea farmacocineticii populaționale. Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la adolescenții cu greutatea < 40 kg.

Farmacocinetica upadacitinib la copii (vârstă < 12 ani) cu dermatită atopică nu a fost stabilită.

Factori intrinseci

Vârsta, sexul, greutatea corporală, rasa și etnia nu au avut efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib. Farmacocinetica upadacitinib este consecventă între pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, arterită cu celule gigante, dermatită atopică, colită ulcerativă și boală Crohn.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

În studiul privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani, efectuat pe șobolani Sprague-Dawley, upadacitinib nu a fost carcinogen la expunerile (pe baza ASC) de aproximativ 4 și 10 ori mai mari decât doza clinică de 15 mg, de 2 și 5 ori mai mari decât doza clinică de 30 mg și de 1,7 și 4 ori mai mari decât doza clinică de 45 mg la masculii și, respectiv, la femelele de șobolani Sprague-Dawley. Upadacitinib nu a fost carcinogen în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de 26 de săptămâni efectuat la șoareci CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-transgenici.

Upadacitinib nu a avut efecte mutagene sau genotoxice, conform rezultatelor testelor realizate *in vitro* și *in vivo* pentru identificarea mutațiilor genice și aberațiilor cromozomiale.

Upadacitinib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii masculi sau femele la expuneri de până la aproximativ 17 și 34 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO) de 45 mg, la bărbat și la femeie, pe baza ASC, într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie. În acest studiu privind fertilitatea la șobolan, creșterile legate de doză ale cazurilor de resorbție fetală, asociate cu avort post-nidație, au fost atribuite efectelor asupra dezvoltării/efectelor teratogene ale upadacitinib. Nu s-au observat efecte adverse la expuneri mai mici decât expunerea clinică (pe baza ASC). Avorturile post-nidație au fost observate la expuneri de 9 ori mai mari decât expunerea clinică la DMRO de 45 mg (pe baza ASC).

În studiile referitoare la dezvoltarea embrio-fetală la animal, upadacitinib a avut efecte teratogene atât la șobolan, cât și la iepure. Upadacitinib a dus la creșteri ale malformațiilor scheletice la șobolan pentru expuneri de 1,6, 0,8 și 0,6 ori mai mari decât expunerea clinică (pe baza ASC) la doze de 15 mg, 30 mg și, respectiv, 45 mg (DMRO). La iepure, s-a observat o incidență crescută a malformațiilor cardiovasculare pentru expuneri de 15, 7,6 și 6 ori mai mari decât expunerea clinică la dozele de 15 mg, 30 mg și, respectiv, 45 mg (pe baza ASC).

După administrarea de upadacitinib la femelele de șobolan în perioada de lactație, concentrațiile de upadacitinib în lapte în timp au fost, în general, în concordanță cu cele plasmatice, cu valori de aproximativ 30 de ori mai mari ale concentrațiilor din lapte comparativ cu expunerea plasmatică maternă. Aproximativ 97% din upadacitinib din lapte a fost reprezentată de molecula nemodificată, upadacitinib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Manitol
Acid tartric
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Macrogol
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172) (numai concentrația de 15 mg)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172) (numai concentrația de 45 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită în blistere: 2 ani
Comprimate cu eliberare prelungită în flacoane: 3 ani

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită în blistere: 2 ani
Comprimate cu eliberare prelungită în flacoane: 3 ani

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în blisterul sau flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blistere calendaristice din aluminiu-clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoroetilenă, în cutii cu 28 sau 98 comprimate cu eliberare prelungită sau ambalaj multiplu cu 84 comprimate filmate (3 cutii a câte 28 comprimate).

Cutie cu flacoane din PEÎD, cu desicant și capac din polipropilenă, cu 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Mărimea ambalajului: 1 flacon (30 comprimate cu eliberare prelungită) sau 3 flacoane (90 comprimate cu eliberare prelungită).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blistere calendaristice din aluminiu-clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoroetilenă, în cutii cu 28 sau 98 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu flacoane din PEÎD, cu desicant și capac din polipropilenă, cu 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Mărimea ambalajului: 1 flacon (30 comprimate cu eliberare prelungită) sau 3 flacoane (90 comprimate cu eliberare prelungită).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blistere calendaristice din aluminiu-clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoroetilenă, în cutii cu 28 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu flacoane din PEÎD, cu desicant și capac din polipropilenă, cu 28 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 decembrie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Și

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
OLANDA

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea RINVOQ în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului

educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare media, modului de distribuire și asupra altor aspecte ale programului.

Obiectivul programului este de a crește gradul de conștientizare a PDS și a pacienților cu privire la riscurile de infecții grave și oportuniste, inclusiv TBC, herpes zoster, malformații fetale (sarcină cu risc), MACE, TEV și neoplazie și cum să se gestioneze aceste riscuri.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează RINVOQ, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care le îngrijesc despre care se anticipează că vor prescrie, vor elibera sau vor utiliza RINVOQ au acces/vor primi următoarele materiale educaționale:

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul pacientului

Ghidul pentru profesioniști din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- Text general introductiv indicând faptul că materialul pentru profesioniștii din domeniul sănătății conține informații importante, menite să îi ajute pe aceștia în discuțiile cu pacienții atunci când prescriu upadacitinib. Broșura include, de asemenea, informații despre măsurile ce trebuie luate pentru a reduce riscurile pacientului legate de probleme esențiale de siguranță asociate utilizării upadacitinib.
- Indicații și declarații privind dozele, furnizate pentru a sublinia pentru cine trebuie utilizat upadacitinib.
- Utilizarea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste
 - Text pentru a sublinia riscurile la acești pacienți și utilizarea dozei de 15 mg
- Text pentru PDS pentru a informa pacienții despre importanța cardului pacientului.
- *Riscul de apariție a infecțiilor grave și oportuniste, inclusiv TBC*
 - Text despre riscul de infecții în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - Text despre riscul crescut de infecții grave la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste
 - Detalii despre cum se poate reduce riscul de infecție cu măsuri clinice specifice (ce parametri de laborator trebuie folosiți pentru a iniția upadacitinib, screening pentru depistarea tuberculozei (TBC) și imunizarea pacienților conform recomandărilor locale și întreruperea upadacitinib dacă apare o infecție).
 - Text privind contraindicația la pacienții cu TBC activă și luarea în considerare a terapiei anti-TBC la pacienții cu TBC latentă
 - Text privind evitarea vaccinurilor vii (de exemplu, Zostavax) înainte și în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - Detalii pentru a sfătui pacienții cu privire la semnele/simptomele infecției la care să fie atenți, astfel încât pacienții să poată solicita imediat asistență medicală.
- *Riscul de apariție a herpes zoster*
 - Text privind riscul de herpes zoster în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - Detalii pentru a sfătui pacienții cu privire la semnele/simptomele infecției la care să fie atenți, astfel încât pacienții să poată solicita imediat asistență medicală.
- *Riscul de malformații fetale*
 - Text privind teratogenitatea upadacitinib la animale.
 - Detalii despre cum se poate reduce riscul de expunere în timpul sarcinii pentru pacientele de sex feminin cu potențial fertil, bazate pe următoarele: upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii, pacientele de sex feminin cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 4 săptămâni după ultima doză de upadacitinib, iar pacientele trebuie sfătuite să-și informeze imediat PDS dacă cred că ar putea fi gravide sau dacă sarcina este confirmată.

- *Riscul de MACE*
 - În cazul pacienților cu risc crescut de MACE, upadacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, cu exemple care pot prezenta risc crescut.
 - Text privind riscul de hiperlipidemie în timpul terapiei cu upadacitinib.
 - Detalii privind monitorizarea valorilor lipidelor și gestionarea valorilor ridicate ale lipidelor, conform ghidurilor clinice.
- *Riscul de TEV*
 - Exemple de factori de risc care pot supune un pacient la un risc mai mare de eveniment de tromboembolism venos (TEV) și pentru care este necesară prudență atunci când se utilizează upadacitinib.
 - Utilizarea cu precauție la pacienții cu risc crescut pe durata tratamentului cu upadacitinib.
 - Text privind recomandarea ca pacienții să fie reevaluați periodic pentru a detecta modificări ale riscului de TEV.
 - Text privind necesitatea întreruperii tratamentului cu upadacitinib, evaluare și tratament adecvat pentru TEV dacă se dezvoltă semne clinice ale trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare.
- *Riscul de neoplazie*
 - În cazul pacienților cu risc crescut de neoplazie, upadacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, cu exemple care pot prezenta risc crescut.
 - Atenționare cu privire la necesitatea de examinare dermatologică periodică pentru pacienți.
- *Riscul de perforație gastro-intestinală*
 - Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de perforație gastro-intestinală, cu exemple a celor care pot prezenta risc.
 - Atenționare a faptului că pacienții care prezintă semne și simptome abdominale noi trebuie evaluați prompt pentru identificarea precoce a diverticulitei sau a perforației gastro-intestinale.

Informații privind utilizarea upadacitinib pentru DA moderată până la severă

Doza de upadacitinib de 30 mg pentru dermatită atopică

- Text despre creșterea dependentă de doză a infecțiilor grave și a cazurilor de herpes zoster asociată cu upadacitinib.
- Text despre creșterea dependentă de doză a CPNM și a neoplaziei
- Text despre creșterea dependentă de doză a lipidelor plasmatiche asociată cu upadacitinib.
- Text despre faptul că doza de 30 mg nu este recomandată la anumite grupe de pacienți (pacienții cu insuficiență renală severă și pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4).
- Text pentru a sublinia faptul că cea mai redusă doză eficientă de upadacitinib trebuie utilizată pentru tratament.

Utilizarea upadacitinib la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste

- Atenționare privind faptul că vaccinurile vii atenuate (de exemplu, cele pentru varicelă, ROR, BCG) pot fi luate în considerare pentru adolescenți, în funcție de recomandările locale. Atenționare privind faptul că aceste vaccinuri nu trebuie administrate imediat înaintea tratamentului cu upadacitinib sau în timpul acestuia.
- Atenționare pentru adolescenți privind riscurile implicate de potențialele sarcini și necesitatea utilizării unor mijloace eficace de contracepție.
- Text pentru situația în care pacienta adolescentă nu a avut menarhă, pentru informarea pacientei sau a îngrijitorului acesteia că trebuie să îi anunțe când apare menarha.

Informații privind utilizarea upadacitinib pentru colita ulcerativă (CU) moderată până la severă sau boala Crohn (BC)

- Atenționare pentru a citi informațiile despre medicament pentru doza de inducție și doza de întreținere.
- Text despre creșterea dependentă de doză a infecțiilor grave și a cazurilor de herpes zoster asociată cu upadacitinib.
- Text despre creșterea dependentă de doză a CPNM și a neoplaziei.
- Atenționare privind doza de inducție și de întreținere la anumite grupe de pacienți (pacienți tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și pacienți cu insuficiență renală severă).
- Text pentru a sublinia faptul că cea mai redusă doză eficientă de upadacitinib trebuie utilizată pentru tratamentul de întreținere.

Vor fi incluse instrucțiuni privind raportarea reacțiilor adverse.

Vor fi incluse instrucțiuni asupra modului de accesare a informațiilor digitale pentru profesioniștii din domeniul sănătății, dacă este aplicabil.

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospect
- Un card al pacientului
- **Cardul pacientului** va conține următoarele mesaje esențiale:
 - Datele de contact ale medicului care prescrie upadacitinib.
 - Text în care se precizează că pacientul trebuie să poarte permanent cardul pacientului asupra sa și să îl prezinte profesionistului din domeniul sănătății implicat în îngrijirea sa (de exemplu alte cadre medicale decât medicul care a prescris upadacitinib, profesionistul din domeniul sănătății de la unitățile de primire a urgențelor, etc.).
 - Descrierea semnelor/simptomelor de infecție pe care pacientul trebuie să le aibă în vedere, pentru a se putea adresa profesionistului din domeniul sănătății în eventualitatea apariției lor:
 - Text prin care pacienții și profesionistul din domeniul sănătății sunt informați cu privire la riscurile vaccinurilor vii atunci când sunt administrate în timpul tratamentului cu upadacitinib. Sunt incluse exemple de vaccinuri vii.
 - Text prin care pacienții sunt informați să anunțe profesionistul din domeniul sănătății dacă au antecedente de TBC sau dacă au avut contact cu TBC.
 - Descrierea anumitor riscuri de care pacientul și profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea lui trebuie să fie conștienți, inclusiv:
 - Risc de boli cardiace:
 - Descrierea semnelor/simptomelor bolilor cardiace pe care pacientul trebuie să le aibă în vedere, pentru a se putea adresa profesionistului din domeniul sănătății în eventualitatea apariției lor.
 - Atenționare privind necesitatea utilizării contracepției, că upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii și că pacientele trebuie să anunțe profesioniștii din domeniul sănătății dacă rămân gravide în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - Descrierea semnelor/simptomelor trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare la care pacientul trebuie să fie atent, astfel încât să poată solicita asistență unui PDS.
 - Atenționare privind riscul de cancer. Cu privire la cancerul de piele, atenționare pentru a comunica medicului dacă observă orice excrescență nouă la nivelul pielii.
 - Risc de ruptură la nivelul intestinului – descrierea semnelor/simptomelor de care pacientul trebuie să fie conștient, astfel încât să poată solicita ajutorul unui PDS

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu blistere (cutie individuală)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie pentru ambalaj multiplu conținând 84 comprimate (cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 84 comprimate cu eliberare prelungită (3 cutii a câte 28 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie intermediară din ambalajul multiplu, conținând 84 comprimate (fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate cu eliberare prelungită.
Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rinqo 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 98 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie interioară cu 49 de comprimate (pentru ambalajul cu 98 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu flacon (cutie cu 30 și 90 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghiți desicantul.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rinqvoq 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**Eticheta flaconului****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghiți desicantul.

Important să se deschidă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie cu blistere (cutie individuală)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent a upadacitinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 98 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent a upadacitinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie interioară cu 49 de comprimate (pentru ambalajul cu 98 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent a upadacitinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

49 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu flacon (cutie cu 30 și 90 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent a upadacitinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghiți desicantul.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. kg
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rinqo 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**Eticheta flaconului****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent a upadacitinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghițiți desicantul.

Important de deschis

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie cu blister/flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghiți desicantul.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rinqo 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**Eticheta flaconului****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A nu se mesteca, sfărâma sau rupe comprimatul. A se înghiți întreg.

Nu înghițiți desicantul.

Important de deschis

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca siglă)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită
RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

upadacitinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este RINVOQ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RINVOQ
3. Cum să luați RINVOQ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RINVOQ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RINVOQ și pentru ce se utilizează

RINVOQ conține substanța activă upadacitinib. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente denumite inhibitori de Janus-kinază. Prin reducerea activității unei enzime din organism denumite „kinaza Janus”, RINVOQ reduce inflamația în următoarele boli:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită psoriazică
- Spondiloartrită axială
 - Spondiloartrită axială fără dovadă radiografică
 - Spondilită anchilozantă (SA, spondiloartrită axială cu dovadă radiografică)
- Arterită cu celule gigante
- Dermatită atopică
- Colită ulcerativă
- Boală Crohn

Poliartrită reumatoidă

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Poliartrita reumatoidă este o boală ce cauzează inflamarea articulațiilor. Dacă aveți o formă moderată până la severă de poliartrită reumatoidă activă, este posibil să vi se prescrie inițial alte medicamente, de obicei unul dintre acestea este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ fie singur, fie în asociere cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoide de care suferiți.

RINVOQ poate să ajute la ameliorarea durerii, rigidității și inflamației articulațiilor, să scadă oboseala și să încetinească procesul de deteriorare a oaselor și cartilajelor de la nivelul articulațiilor. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

Artrită psoriazică

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Artrita psoriazică este o boală ce cauzează inflamarea articulațiilor și psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ fie singur, fie în asociere cu metotrexat, pentru tratarea artritei psoriazice de care suferiți.

RINVOQ poate ajuta la reducerea durerii, rigidității și inflamației de la nivelul și din jurul articulațiilor, a durerii și rigidității de la nivelul coloanei vertebrale, a erupției cutanate psoriazice și a oboselii și poate încetini deteriorarea oaselor și a cartilajului din articulații. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

Spondiloartrită axială (spondiloartrită axială fără dovadă radiografică și spondilită anchilozantă)

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul spondiloartritei axiale la adulți. Spondilartrita axială este o boală care provoacă, în primul rând, inflamații la nivelul coloanei vertebrale. Dacă aveți spondiloartrită axială activă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ pentru tratarea spondiloartritei axiale de care suferiți.

RINVOQ poate ajuta la reducerea durerii de spate, a rigidității și a inflamației de la nivelul coloanei vertebrale. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

Arterită cu celule gigante

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la adulți. Arterita cu celule gigante este o boală care provoacă inflamații ale vaselor de sânge, afectând în general arterele medii și mari de la nivelul capului, gâtului și brațelor.

RINVOQ poate ajuta la menținerea sub control a semnelor și simptomelor arteritei cu celule gigante, inclusiv a durerilor de cap, sensibilității la nivelul scalpului, durerilor mandibulare și stării de oboseală. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții. Arterita cu celule gigante este tratată, adeseori, cu medicamente denumite steroizi. Acestea sunt eficiente de obicei, însă pot avea reacții adverse dacă sunt utilizate în doze mari sau dacă sunt utilizate pe o perioadă lungă de timp. De asemenea, reducerea dozei de steroizi poate să ducă la un episod acut de arterită cu celule gigante. Adăugarea RINVOQ la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați o perioadă mai mică de timp, menținându-se în continuare sub control arterita cu celule gigante.

Dermatită atopică

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă, cunoscută și sub numele de eczemă atopică, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. RINVOQ poate fi utilizat împreună cu medicamentele pentru eczemă care se aplică pe piele sau poate fi utilizat singur.

Administrarea de RINVOQ vă poate îmbunătăți starea pielii și poate reduce mâncărimea și erupțiile. RINVOQ poate îmbunătăți simptomele precum durerea, anxietatea și depresia de care pot suferi persoanele cu dermatită atopică. RINVOQ poate contribui, de asemenea, la îmbunătățirea calității somnului și a calității generale a vieții.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului gros. RINVOQ este utilizat pentru tratarea colitei ulcerative la adulți care nu au răspuns suficient de bine sau nu au tolerat terapia anterioară.

RINVOQ poate ajuta la diminuarea semnelor și simptomelor bolii, care includ prezența de sânge în scaun, durere abdominală, nevoia de a vă grăbi la toaletă și numărul de scaune. Aceste efecte vă pot permite să efectuați activitățile zilnice obișnuite și pot scădea oboseala.

Boală Crohn

Boala Crohn este o boală inflamatorie care poate afecta orice parte a tractului digestiv, dar care afectează în mod frecvent intestinul gros. RINVOQ este utilizat pentru tratarea bolii Crohn la adulți care nu au răspuns suficient de bine sau nu au tolerat terapia anterioară.

RINVOQ poate ajuta la diminuarea semnelor și simptomelor bolii, care includ nevoia de a merge urgent la toaletă și numărul de scaune, durerea abdominală și inflamația mucoasei intestinale. Aceste efecte vă pot permite să efectuați activitățile zilnice obișnuite și pot scădea oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RINVOQ

Nu luați RINVOQ

- dacă sunteți alergic la upadacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6)
- dacă aveți o infecție severă (cum sunt pneumonia sau infecții bacteriene ale pielii)
- dacă aveți tuberculoză (TBC) activă
- dacă aveți probleme severe ale ficatului
- dacă sunteți gravidă (vezi pct. Sarcina, alăptarea și contracepția)

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte sau în timpul tratamentului cu RINVOQ dacă:

- aveți o infecție sau dacă faceți infecții des. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum febră, răni, dacă vă simțiți mai obosit(ă) decât de obicei sau dacă aveți probleme cu dinții, deoarece acestea pot fi semne de infecție. RINVOQ vă poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și poate înrăutăți o infecție existentă sau crește șansele de a face o infecție nouă. Dacă aveți diabet sau aveți vârsta de 65 de ani sau peste, este posibil să aveți șanse mai mari de a face infecții.
- ați avut tuberculoză sau ați fost în contact strâns cu o persoană care avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru prezența tuberculozei înainte de a începe să luați RINVOQ și vă poate testa din nou pe parcursul tratamentului.
- ați avut o infecție cu herpes zoster (zona zoster), deoarece RINVOQ poate permite reapariția acesteia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare pe piele o erupție dureroasă, cu vezicule, deoarece aceasta poate fi un semn că aveți zona zoster.
- ați avut vreodată hepatita B sau C.
- vi s-a efectuat recent sau intenționați să vă faceți un vaccin (imunizare) - acest lucru este necesar deoarece nu se recomandă administrarea vaccinurilor cu virusuri vii în timp ce utilizați RINVOQ.
- aveți sau ați avut cancer, fumați sau ați fumat, deoarece medicul va discuta cu dumneavoastră dacă RINVOQ este adecvat pentru dumneavoastră.
- cancerul de piele de tip non-melanom a fost observat la pacienții care iau RINVOQ. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande examinări regulate ale pielii în timp ce luați RINVOQ. Dacă apar noi leziuni ale pielii în timpul terapiei sau după aceasta sau dacă leziunile existente își schimbă aspectul, spuneți acest lucru medicului.
- aveți sau ați avut probleme cu inima, deoarece medicul va discuta cu dumneavoastră dacă RINVOQ este adecvat pentru dumneavoastră.
- ficatul dumneavoastră nu funcționează cum ar trebui.
- ați avut în trecut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau plămâni (embolie pulmonară) sau aveți un risc crescut pentru a le dezvolta (de exemplu: dacă ați suferit recent o intervenție chirurgicală majoră, dacă utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă o afecțiune de coagulare a sângelui este identificată la

dumneavoastră sau la o rudă apropiată). Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă RINVOQ este adecvat pentru dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă brusc aveți respirație dificilă sau dificultăți de respirație, dacă simțiți durere în piept sau în partea de sus a spatelui, vi se umflă picioarele sau brațele, aveți durere sau sensibilitate în picioare sau vi se înroșesc sau se decolorează picioarele sau brațele, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței cheagurilor de sânge în vene.

- aveți probleme cu rinichii.
- aveți dureri de stomac (abdominale) inexplicabile, aveți sau ați avut diverticulită (inflamație dureroasă a pliurilor mici de la nivelul mucoasei intestinale) sau ulcerații la nivelul stomacului sau intestinelor sau dacă luați medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.
- vedeți în mod repetat un comprimat sau bucăți de comprimat în scaun.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave, adresați-vă imediat medicului:

- simptome precum erupții cutanate (urticarie), probleme de respirație sau umflarea buzelor, limbii sau gâtului, este posibil să aveți o reacție alergică. Unele persoane care iau RINVOQ au avut reacții alergice grave. Dacă aveți oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu RINVOQ, opriți administrarea RINVOQ și apelați imediat la asistență medicală de urgență.
- durere severă de stomac, în special însoțită de febră, greață și vărsături.

Teste de sânge

Va fi necesar să vi se efectueze teste de sânge înainte de a începe să luați RINVOQ sau în timpul tratamentului. Acestea sunt efectuate pentru a verifica numărul scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), al celulelor albe din sânge (neutropenie sau limfopenie), dacă aveți valori crescute ale grăsimilor din sânge (colesterol) sau valori crescute ale enzimelor ficatului. Testele se fac pentru a verifica că tratamentul cu RINVOQ nu vă cauzează probleme.

Vârstnici

Există o rată mai mare a infecțiilor la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Informați medicul imediat ce observați orice semne sau simptome de infecție.

Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste pot prezenta un risc sporit de infecții, probleme cu inima, inclusiv atac de cord, și unele tipuri de cancer. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă RINVOQ este adecvat pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

RINVOQ nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 12 ani sau adolescenții cu greutatea sub 30 kg, care au dermatită atopică. Acest lucru este din cauza faptului că nu a fost studiat la acești pacienți.

RINVOQ nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială (spondiloartrită axială fără dovadă radiografică și spondilită anchilozantă), colită ulcerativă sau boală Crohn. Acest lucru este din cauza faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

RINVOQ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece anumite medicamente pot să scadă modul cum funcționează RINVOQ sau pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (cum sunt itraconazolul, posaconazolul sau voriconazolul)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (cum este claritromicina)
- medicamente pentru tratamentul sindromului Cushing (cum este ketoconazolul)
- medicamente pentru tratamentul tuberculozei (cum este rifampicina)

- medicamente pentru tratarea convulsiilor sau a crizelor convulsive (cum este fenitoina)
- medicamente care afectează sistemul imun (cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina și tacrolimus)
- medicamente care pot crește riscul de perforație gastro-intestinală sau diverticulită, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (utilizate, de obicei, pentru tratarea afecțiunilor dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor) și/sau opioide (utilizate pentru tratarea durerii severe) și/sau corticosteroizi (utilizați, de obicei, pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii)
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat sau dacă aveți diabet zaharat. Medicul dumneavoastră poate decide dacă aveți nevoie de scăderea dozei de medicament anti-diabetic în timpul tratamentului cu upadacitinib.

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua RINVOQ.

Sarcina, alăptarea și contracepția

Sarcina

RINVOQ nu trebuie utilizat pe durata sarcinii.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să utilizați RINVOQ în timp ce alăptați deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți alăpta sau veți utiliza RINVOQ. Nu trebuie să le faceți pe amândouă.

Contracepția

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați RINVOQ și timp de cel puțin 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de RINVOQ. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă fiica dumneavoastră a avut prima menstruație în timpul tratamentului cu RINVOQ, trebuie să informați medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți amețeli sau senzație de învârtire (vertij) când luați RINVOQ, până când acestea dispar.

3. Cum să luați RINVOQ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce doză trebuie să luați

Dacă aveți poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială (spondiloartrită axială fără dovadă radiografică și spondilită anchilozantă) sau arterită cu celule gigante

Doza recomandată este de un comprimat de 15 mg o dată pe zi.

Dacă aveți dermatită atopică

Adulți (cu vârsta între 18 ani și 64 ani):

Doza recomandată este de 15 mg sau 30 mg, conform prescripției medicale, sub forma unui comprimat administrat o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră poate mări sau reduce doza, în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

Adolescenți (cu vârsta între 12 ani și 17 ani) cu greutatea de cel puțin 30 kg:

Doza recomandată este de un comprimat a 15 mg, administrat o dată pe zi. Medicul dumneavoastră poate mări doza la un comprimat a 30 mg, administrat o dată pe zi, în funcție de modul în care răspundeți la medicament.

Vârstnici:

Dacă aveți vârsta de 65 de ani sau peste, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi.

Dacă aveți colită ulcerativă

Doza recomandată este de un comprimat a 45 mg, administrat o dată pe zi, timp de 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prelungească administrarea dozei inițiale de 45 mg pentru încă 8 săptămâni (timp de 16 săptămâni în total). Această perioadă va fi urmată de administrarea unui comprimat a 15 mg sau a 30 mg, o dată pe zi, pentru tratamentul pe termen lung. Medicul dumneavoastră vă poate mări sau scădea doza, în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Vârstnici:

Dacă aveți vârsta de 65 de ani sau peste, doza recomandată pentru tratamentul pe termen lung este de 15 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza dacă aveți probleme cu rinichii sau dacă vă sunt prescrise anumite alte medicamente.

Dacă aveți boală Crohn

Doza recomandată este de un comprimat a 45 mg, administrat o dată pe zi, timp de 12 săptămâni. Această perioadă va fi urmată de administrarea unui comprimat a 15 mg sau a 30 mg, o dată pe zi, pentru tratamentul pe termen lung. Medicul dumneavoastră vă poate mări sau scădea doza, în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

Vârstnici:

Dacă aveți vârsta de 65 de ani sau peste, doza recomandată pentru tratamentul pe termen lung este de 15 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza dacă aveți probleme cu rinichii sau dacă vă sunt prescrise anumite alte medicamente.

Cum să luați medicamentul

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Nu divizați, sfărâmați, mestecați sau rupeți comprimatul înainte de a-l înghiți, deoarece acest lucru poate să schimbe cât de mult medicament ajunge în corpul dumneavoastră.
- Pentru a vă ajuta să vă amintiți să îl administrați, luați RINVOQ în același moment al zilei, în fiecare zi.
- Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.
- Nu înghițiți desicantul.
- În timp ce luați (sau vi se administrează) RINVOQ, evitați consumul de alimente și băuturi care conțin grepfrut, deoarece acestea pot crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse, prin creșterea cantității de medicament din organism.

Dacă luați mai mult RINVOQ decât trebuie

Dacă luați mai mult RINVOQ decât trebuie, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Ați putea avea unele dintre reacțiile adverse enumerate la pct. 4.

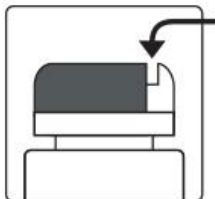
Dacă uitați să luați RINVOQ

- Dacă uitați să luați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți.
- Dacă uitați să vă luați doza o zi întreagă, nu mai luați doza omisă și luați o singură doză la ora obișnuită în ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

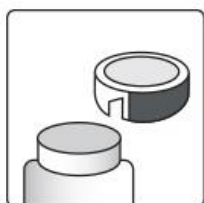
Dacă încetați să luați RINVOQ

Nu încetați să luați RINVOQ decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să încetați să-l luați.

Cum se deschide flaconul



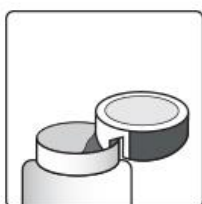
Perforator - pe capacul flaconului



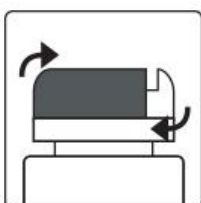
1. Cum se perforează folia

1a. Scoateți capacul flaconului apăsând pe acesta și în timp ce apăsați, rotiți-l în sens invers acelor de ceasornic.

1b. Întoarceți capacul invers și plasați perforatorul pe marginea sigiliului foliei.



2. Apăsați pentru a perfora folia și glisați perforatorul de-a lungul marginii acesteia pentru a continua să tăiați folia.



3. După ce v-ați luat comprimatul, puneți înapoi capacul și închideți flaconul.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Discutați cu medicul dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne de:

- infecție cum ar fi herpes sau erupție pe piele dureroasă cu vezicule (herpes zoster) – frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecție a plămânului (pneumonie), care poate cauza dificultăți de respirație, febră și tuse cu eliminare de mucus – frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecție în sânge (septicemie) – mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- reacție alergică (constricție toracică, respirație șuierătoare, umflarea buzelor, limbii sau gâtului, urticarie) – mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul gâtului și nasului
- acnee

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- cancer de piele de tip non-melanom
- tuse
- febră
- vezicule la nivelul gurii (herpes simplex)
- senzație de rău de la stomac (greață)
- creștere a valorilor unei enzime denumite creatinkinază, evidențiată de analizele de sânge
- scădere a numărului de celule albe din sânge, evidențiată de analizele de sânge
- creștere a valorilor colesterolului (un tip de grăsime în sânge), cum sunt evidențiate de analizele de sânge
- creștere a valorilor enzimelor ficatului, cum sunt evidențiate de analizele de sânge (semne ale problemelor ficatului)
- creștere în greutate
- inflamare (umflare) a foliculilor piloși
- gripă
- anemie
- dureri de burtă (abdominale)
- oboseală (senzație neobișnuită de oboseală sau slăbiciune)
- durere de cap (durerea de cap a fost foarte frecventă în arterita cu celule gigante)
- urticarie
- infecție a tractului urinar
- erupții trecătoare pe piele
- senzație de învârtire (vertij)
- amețeli
- infecție a plămânilor (bronșită)
- umflarea picioarelor și a mâinilor (edem periferic)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- afte în gură (pete albe în gură)
- creștere a valorilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, cum sunt evidențiate de analizele de sânge
- diverticulită (inflamație dureroasă a „buzunarelor mici” din mucoasa intestinului)
- perforație gastro-intestinală (o ruptură la nivelul intestinului)

Reacții adverse suplimentare la adolescenții cu dermatită atopică

Frecvente

- negi (papilom cutanat)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RINVOQ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister etichetă și pe cutie după „EXP”.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în blisterul original sau în flacon cu capacul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RINVOQ

Substanța activă este upadacitinib.

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

- Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 15 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, acid tartric, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului: alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

- Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 30 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, acid tartric, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului: alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172).

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

- Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu upadacitinib 45 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, acid tartric, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului: alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172).

Cum arată RINVOQ și conținutul ambalajului

Rinvoq 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Rinvoq 15 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate biconvexe, cu formă alungită, de culoare violet, imprimate cu „a15” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt furnizate în blistere sau flacoane.

RINVOQ este disponibil în ambalaje care conțin 28 sau 98 comprimate cu eliberare prelungită și în ambalaje multiple cu 84 comprimate, care au 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate cu eliberare prelungită.

Fiecare blister cu calendar conține 7 comprimate.

RINVOQ este disponibil în flacoane cu desicant, care conțin 30 de comprimate cu eliberare prelungită, fiecare ambalaj conținând 1 flacon (ambalaj cu 30 comprimate) sau 3 flacoane (ambalaj cu 90 comprimate).

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate biconvexe, cu formă alungită, de culoare roșie, imprimate cu „a30” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt furnizate în blistere sau flacoane.

RINVOQ este disponibil în ambalaje care conțin 28 sau 98 comprimate cu eliberare prelungită.

Fiecare blister cu calendar conține 7 comprimate.

RINVOQ este disponibil în flacoane cu desicant, care conțin 30 de comprimate cu eliberare prelungită, fiecare ambalaj conținând 1 flacon (ambalaj cu 30 comprimate) sau 3 flacoane (ambalaj cu 90 comprimate).

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită

RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate biconvexe, cu formă alungită, de culoare galbenă până la galben-pestriță, imprimate cu „a45” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt furnizate în blistere sau flacoane.

RINVOQ este disponibil în ambalaje care conțin 28 comprimate cu eliberare prelungită.

Fiecare blister calendaristic conține 7 comprimate.

RINVOQ este disponibil în flacoane cu desicant, care conțin 28 comprimate cu eliberare prelungită, fiecare ambalaj conținând 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

Fabricantul

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

Franța

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

De asemenea, puteți avea acces la detalii și informații actualizate despre acest produs prin scanarea cu un smartphone a QR-codului de mai jos sau de pe cutie. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: www.rinvoq.eu.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru a obține un exemplar al acestui prospect în <Braille>, <cu caractere mari> sau <în format audio>, vă rugăm să contactați reprezentantul de pe plan local al deținătorului autorizației de punere pe piață.