

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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.

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.

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.

Dermatită atopică

Adulți

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

- O doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii.
- Doza de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 15 mg o dată pe zi.
- Pentru menținere, trebuie luată în considerare cea mai redusă doză eficientă.

Pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, se recomandă doza de 15 mg o dată pe zi.

Adolescenți (de la 12 la 17 ani)

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi pentru adolescenții cu greutate de cel puțin 30 kg.

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, timp de încă 8 săptămâni (vezi pct. 4.8 și 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:

- La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
- La pacienții 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 tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare doza minimă eficientă.

La pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

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 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 pacienți

Vârstnici

Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială

La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, sunt disponibile date limitate.

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. 4.8).

Colită ulcerativă

Pentru colita ulcerativă, 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. 4.8). 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, dermatită atopică | 15 mg |
| Colită ulcerativă | 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. Nu există date privind expunerea clinică la adolescenții cu greutate < 40 kg (vezi pct. 5.2).

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

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

Medicamente imunosupresoare

Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice, cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, precum și cu MARMB biologice sau alți inhibitori ai kinazei Janus (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 și celulita (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de meningită bacteriană 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.

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.

Deoarece există o incidență mai mare a infecțiilor la vârstnicii cu vârsta ≥ 65 de ani, este necesară prudență atunci când este tratată această grupă de pacienți.

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, pacienții trebuie testați pentru prezența hepatitei virale și monitorizați în caz de reactivare 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, se va consulta 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 pentru date privind vaccinul pneumococcic polizaharidic conjugat inactivat (13-valent, absorbit) și utilizarea concomitentă cu upadacitinib).

Malignități

Riscul de apariție a malignităților, inclusiv a limfomului, este crescut în cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă. Medicamentele imunomodulatoare pot amplifica riscul de apariție a malignităților, inclusiv a limfomului. Datele clinice actuale sunt limitate, iar studiile clinice de lungă durată sunt în derulare.

În studiile clinice cu upadacitinib au fost înregistrate cazuri de cancer. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie analizate riscurile și beneficiile tratamentului cu upadacitinib la pacienții cu un tip de cancer cunoscut, altul decât cancerul cutanat de tip non-melanom (CCNM), tratat cu succes, sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu upadacitinib la pacienți care dezvoltă un tip de cancer.

Cancer cutanat de tip non-melanom

La pacienții tratați cu upadacitinib, au fost raportate cazuri de CCNM. Se recomandă examinarea dermatologică periodică în cazul pacienților cu risc crescut de cancer cutanat.

Anomalii hematologice

În studiile clinice, la $\leq 1\%$ dintre pacienți s-a raportat scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, a 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 oprit temporar în cazul pacienților cu valori 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 managementului de rutină al pacientului (vezi pct. 4.2).

Diverticulită

Au fost raportate evenimente de diverticulită în studiile clinice și din surse ulterioare punerii pe piață. Diverticulita poate provoca perforații gastro-intestinale. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni diverticulare și în special la pacienții aflați concomitent sub tratament cronic cu medicamente ce prezintă un risc crescut de diverticulită: medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi și opioizi. Pacienții care prezintă semne noi de debut al bolii și simptome abdominale

trebuie să fie evaluați imediat pentru identificarea timpurie a diverticulitei, pentru a preveni perforația gastro-intestinală.

Risc cardiovascular

Pacienții cu poliartrită reumatoidă au un risc crescut pentru afecțiunile cardiovasculare. La pacienții tratați cu upadacitinib, factorii de risc (de exemplu, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie gestionați ca parte a tratamentului de îngrijire uzuală standard.

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.

Pacienții trebuie evaluați la momentul inițial și ulterior conform managementului uzual. 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

La pacienții tratați cu inhibitori JAK, inclusiv cu upadacitinib, au fost raportate evenimente de tromboembolism venos profund (TVP) și de embolism pulmonar (EP). Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Factorii de risc care trebuie luați în considerare în stabilirea riscului pacientului pentru TVP/EP includ vârsta înaintată, obezitatea, antecedentele medicale de TVP/EP, pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore și imobilizare prelungită. În cazul în care apar manifestări clinice ale TVP/EP, tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt, iar pacienții trebuie supuși unei evaluări imediate, urmate de un tratament corespunzător.

Vârșnici

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

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 tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A4, doza de inducție recomandată este de 30 mg o dată pe zi (timp de până la 16 săptămâni), 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 mai multor doze de 30 mg sau 45 mg de upadacitinib o dată pe zi la voluntari 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 sugerează că administrarea dozelor de 30 mg sau 45 mg de upadacitinib o dată pe zi ar putea avea un efect slab inductor 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 sfătuite 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 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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 (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%).

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.

În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo privind tratamentul de inducție și întreținere pentru colita ulcerativă, 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%), creșterea CPK sanguine (7,6%), acneea (6,3%), neutropenia (6,0%), erupțiile cutanate tranzitorii (5,2%), herpesul zoster (4,4%), hipercolesterolemia (4,0%), foliculita (3,6%), herpesul simplex (3,2%) și gripa (3,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Lista următoare de reacții adverse se bazează pe experiența din studiile clinice.

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 ($\geq 1/1000$ 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) sau colită ulcerativă (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 Herpes simplex ^a Foliculită Gripă Infecție a tractului urinar | Pneumonie Candidoză orală Diverticulită |
| Tulburări hematologice și limfatice | | Anemie Neutropenie Limfopenie | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Hipercolesterolemie ^b Hiperlipidemie ^{a,b} | Hipertrigliceridemie |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Tuse | |
| Tulburări gastro-intestinale | | Dureri abdominale ^{a,d} Greață | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Acnee ^{c,d} | Urticarie ^c Erupții cutanate tranzitorii ^a | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | Oboseală Pirexie | |
| Investigații diagnostice | | Creștere a CPK sanguine Creștere a ALT ^b Creștere a AST ^b Creștere ponderală | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee | |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente |
|--|------------------|-----------|---------------------|
| ^a Prezentat ca termen grupat ^b În studiile din dermatita atopică, bronșita, hipercolesterolemia, hiperlipidemia și creșterea nivelurilor de ALT și AST au fost mai puțin frecvente. ^c În studiile din bolile reumatologice, acneea a fost frecventă și urticaria a fost mai puțin frecventă. ^d În studiile pentru colita ulcerativă, frecvența de apariție a acneei a fost frecventă; durerea abdominală a fost mai puțin frecventă pentru upadacitinib decât pentru placebo. | | | |

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 (2630 pacienți) a fost de 93,7 evenimente la 100 ani-pacienți.

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 ani-pacienți. 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 ani-pacienți.

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 ani-pacienți. 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. În majoritatea cazurilor, creșterile transaminazelor hepatice 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 ani-pacienți și 1,3 evenimente la 100 ani-pacienți) 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.

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 ani-pacienți.

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 ani-pacienți.

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 ani-pacienți. 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 ani-pacienți. 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 ALT și/sau AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), ale parametrilor lipidici, valorilor CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) și neutropeniei ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ 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.

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 38,4% și, respectiv, de 40,6%, comparativ cu

37,6% în grupul la care s-a administrat placebo. Frecvența pe termen lung a infecțiilor pentru upadacitinib 15 mg și 30 mg a fost de 73,8 și, respectiv, 82,6 evenimente la 100 ani-pacienți.

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 3,2% și, respectiv, de 2,4%, 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 4,1 și, respectiv, de 3,9 evenimente la 100 ani-pacienți. 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 0,4%, 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 0,6 și, respectiv, de 0,3 evenimente la 100 ani-pacienți.

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 4,4% și, respectiv, de 4,0%, 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 5,7 și, respectiv, de 6,3 evenimente la 100 ani-pacienți.

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%, 0,8% 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

Vârstnici

Pe baza unor date limitate provenite de la pacienții cu dermatită atopică și vârsta de 65 de ani și peste, frecvența reacțiilor adverse globale a fost mai mare în cazul dozei de upadacitinib de 30 mg, decât în cazul dozei de 15 mg.

În cazul tratamentului de întreținere, pe baza unor date limitate provenite de la pacienții cu colită ulcerativă și vârsta de 65 de ani și peste, 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, 343 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani și dermatită atopică au fost tratați în cadrul studiilor de fază 3, dintre care 167 au fost expuși la doza de 15 mg. Profilul de siguranță pentru upadacitinib administrat în doză de 15 mg la adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți. Siguranța și eficacitatea dozei de 30 mg la adolescenți este în curs de investigare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii 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 de 60 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi, echivalente cu ASC zilnică. 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 administrare a unei supradoze, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse. Pacienților care manifestă reacții adverse, li se va administra tratament corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, cod ATC: L04AA44

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 patogeneza colitei ulcerative. Inhibarea JAK1 de către upadacitinib modulează semnalizarea citokinelor dependente de JAK, care stau la baza problemelor inflamatorii și a semnelor și simptomelor de colită ulcerativă.

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 (PCRS \hat{c})

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

Studiu privind vaccinurile

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-respondenților 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) | <ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgMTX Monoterapie | <ul style="list-style-type: none">Criteriul de evaluare principal: remisia clinică (DAS28-PCR) în săptămâna 24Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR)ACR50Progresie radiologică (SSTm)Funcția fizică (HAQ-DI)SF-36 PCS |
| SELECT-MONOTHERAPY | RI-MTX ^b (648) | <ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgMTX Monoterapie | <ul style="list-style-type: none">Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 14Remisia clinică [DAS28-PCR]ACR20Funcția fizică (HAQ-DI)SF-36 PCSRedoare matinală |
| SELECT-NEXT | RI-MARMBsc ^c (661) | <ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgPlacebo Terapie de fond cu MARMBsc | <ul style="list-style-type: none">Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 12Remisia clinică [DAS28-PCR]ACR20Funcția fizică (HAQ-DI)SF-36 PCSActivitate scăzută a bolii (CDAI)Redoare matinalăFACIT-F |

| Denumirea studiului | Populație de pacienți (n) | Brațe de tratament | Parametri principali de evaluare a rezultatelor |
|---------------------|---------------------------------|--|--|
| SELECT-COMPARE | RI-MTX ^d (1629) | <ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Tratament de fond cu MTX | <ul style="list-style-type: none"> • 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) | <ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Tratament de fond cu MARMBsc | <ul style="list-style-type: none"> • 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 ^c | 17 | 48 ^c | 14 | 45 ^{e,h} | 29 | 14 | 43 ^c |
| 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 ^c | 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 ^c | 36 | 64 ^c | 36 | 71 ^{e,j} | 63 | 28 | 65 ^c |
| 24 ^c /26 ^d | 59 | 79 ^g | | | | | 36 | 67 ^{g,i} | 57 | | |
| 48 | 57 | 74 ^g | | | | | | 65 ⁱ | 54 | | |
| 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 ⁱ | 19 | 40 ^c | 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 | | |

| Studiul | SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX | SELECT MONO RI-MTX | SELECT NEXT RI-MARMBsc | SELECT COMPARE RI-MTX | SELECT BEYOND RI-MARMBb |
|---|---|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <p>Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de $\geq 20\%$ (sau $\geq 50\%$ sau $\geq 70\%$) 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</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^f multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^g nominal valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^h nominal valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p> <p>ⁱ nominal valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p> <p>^j nominal valoare $p \leq 0,05$ pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p> <p>^k nominal valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau MTX</p> <p>^l nominal valoare $p < 0,05$ pentru comparația upadacitinib vs MTX</p> <p>Notă: Datele din Săptămâna 48 derivate din analiza Setului Complet de Analize (FAS) în grupul randomizat utilizând metoda <i>Non-Responder Imputation</i></p> | | | | | |

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 total Sharp 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 nominal valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX | | | | | |
| ^f multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,01 pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX | | | | | |
| ^g multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,01 pentru comparația upadacitinib vs 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 |
| Grupul de tratament | 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 multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX

^h nominal valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX

ⁱ nominal valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs 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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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) |
| <p>Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de $\geq 20\%$ (sau $\geq 50\%$ sau $\geq 70\%$) 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 $\geq 75\%$ (sau $\geq 90\%$) a Indicelui de severitate și extindere a psoriazisului; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>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.</p> <p>^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)</p> <p>^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)</p> <p>^c La pacienții cu psoriazis BSA $\geq 3\%$ la momentul inițial (n = 211, 214 și, respectiv, 211 pentru SELECT-PsA 1 și n = 131 și, respectiv, 130 pentru SELECT-PsA 2)</p> <p>^d criteriul de evaluare principal</p> <p>^e multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de placebo</p> <p>^f multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de adalimumab (test de non-inferioritate)</p> | | | | | |

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 (ÎÎ 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, % (ÎI 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 ≤ 0,5 | | | |
| ^c multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib față de 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 [ÎI 95%: -0,47, -0,37]) comparativ cu placebo (-0,14 [ÎI 95%: -0,18, -0,09]); ameliorarea la pacienții tratați cu adalimumab a fost de -0,34 (ÎI 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 [ÎI 95%: -0,37, -0,24]) comparativ cu placebo (-0,10 [ÎI 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 din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a oboselii, 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 durata 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. Până în prezent, sunt disponibile și prezentate numai date privind eficacitatea până în săptămâna 14.

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 PCRsi, 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, PCRsi 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 | |
| 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 multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de placebo

^c multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib față de placebo

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.

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.

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.

Spondilită anchilozantă (SA, spondiloartrită 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 agent blocant al factorului de necroză tumorală (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.

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_{sî}, 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_{sî} inițial și utilizarea anterioară de MARMBb.

Tabelul 11 Răspunsul clinic

| Studiu | SELECT-AXIS 1 | | SELECT-AXIS 2 (AS) | |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | Netratați anterior cu MARMBb | | 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) ^c | 4,8 (1,9, 7,7) | 30,3 (24,1, 36,5) ^c |
| ^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, funcție 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 criteriu de evaluare principal

^c multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de placebo

^d multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib față de placebo

^e comparație fără multiplicitate controlată

^f analiză post-hoc pentru SELECT-AXIS 1, fără multiplicitate controlată

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 a celor mai mici pătrate față de valoarea inițială, utilizând modele mixte pentru analiza măsurilor repetate.

În studiul SELECT-AXIS 1, 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. În studiul SELECT-AXIS 1, 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.

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.

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.

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.

Măsurarea obiectivă a inflamației

Semnele de inflamație au fost evaluate prin intermediul unui RMN 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. În studiul SELECT-AXIS 1, ameliorarea inflamației, conform evaluării prin IRM, s-a menținut timp de 2 ani.

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 2584 de pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Upadacitinib a fost evaluat pe 344 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/papule și secreții/formarea de cruste) pe o scală crescătoare de severitate 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/papulației, 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 pruritul 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 pruritul 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 12).

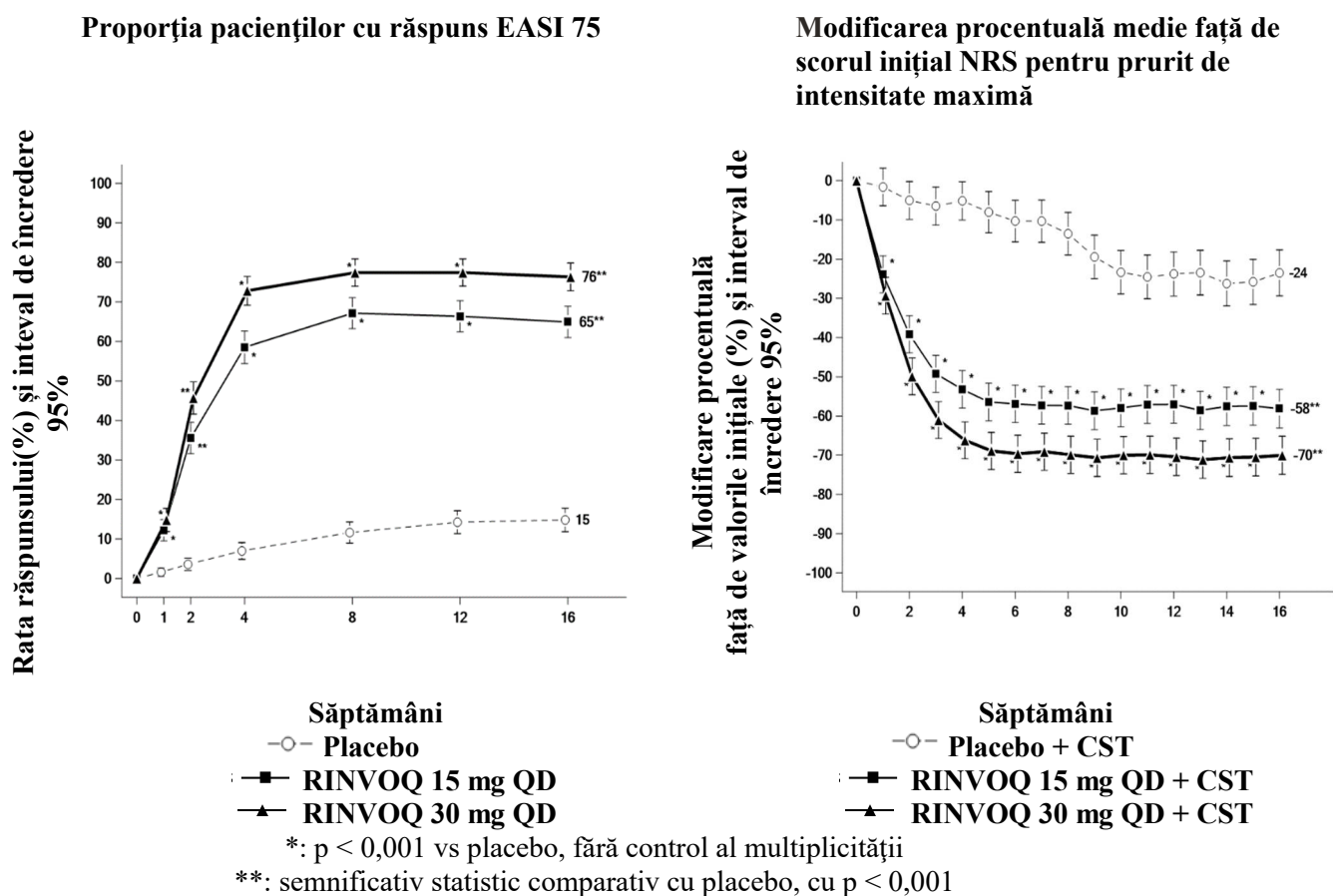
Figura 1 prezintă proporția de pacienți care au prezentat un răspuns EASI 75 și modificarea procentuală medie față de scorul de referință pe scala de evaluare a intensității maxime a pruritului (NRS), respectiv până în săptămâna 16 pentru studiile MEASURE UP 1 și 2.

Tabelul 12 Rezultate privind eficacitatea upadacitinib

| Studiu | MEASURE UP 1 | | | MEASURE UP 2 | | | AD UP | | |
|---|---------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | 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 |
| Criteria de evaluare în săptămâna 16, % de subiecți cu răspuns (Î 95%) | | | | | | | | | |
| vIGA-AD 0/1 ^{ab} (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) |
| EASI 90 ^a | 8 | 53 ^d | 66 ^d | 5 | 42 ^d | 58 ^d | 13 | 43 ^d | 63 ^d |

| Studiu | MEASURE UP 1 | | | MEASURE UP 2 | | | AD UP | | |
|---|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | (5,11) | (47,59) | (60,71) | (3,8) | (37,48) | (53,64) | (9,17) | (37,48) | (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 (ÎI 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) |
| <p>Abrevieri: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>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.</p> <p>^a Pe baza numărului de subiecți randomizați</p> <p>^b Un subiect cu răspuns a fost definit ca pacient cu vIGA-AD 0 sau 1 („dispariție completă simptome” sau „dispariție aproape completă simptome”), cu o reducere de ≥ 2 puncte pe o scală ordinală de la 0 la 4</p> <p>^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))</p> <p>^d Semnificativ statistic comparativ cu placebo, cu $p < 0,001$</p> <p>^e $p < 0,001$ vs placebo, fără control al multiplicității</p> <p>^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</p> | | | | | | | | | |

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



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 13 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 Dureri cutanate (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 subsetul 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 subsetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți cu scor DLQI > 1 la nivelul de referință).
^d Rezultatele prezentate pentru subsetul 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*).

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 14 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 14 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 (ÎÎ 95%) | PBO N = 174 | UPA 45 mg N = 341 | Diferență de tratament (ÎÎ 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 eșec 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 eșec 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 eșec 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 eșec 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 eșec 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 eșec 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 (ÎÎ 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 ≥ 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 ≤ 3,1 (indicând infiltrarea de neutrofile în < 5% dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulcerații 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, ulcerațiilor 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 15 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 15 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 (Î 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

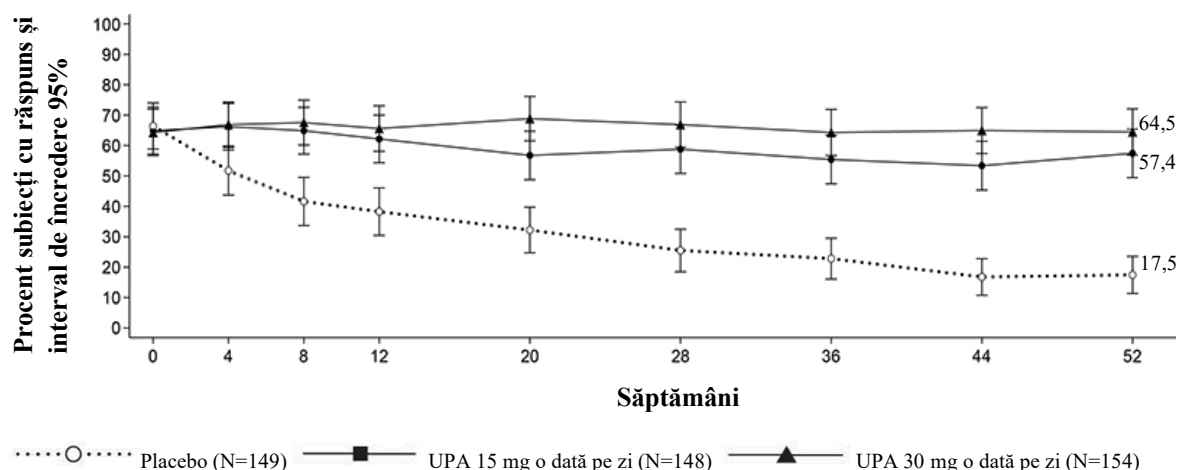
^e ES ≤ 1 fără friabilitate și scor Geboes $\leq 3,1$ (ceea ce indică infiltrarea de neutrofile în $< 5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație).

^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, ulceratiilor 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 Proportia 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.

Copii și adolescenți

În total, 344 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 de fază 3 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. Frecvența herpes zoster la adolescenți în cazul dozei de 30 mg a fost comparabilă cu cea observată la adulți. Evaluarea siguranței și eficacității dozei de 30 mg la adolescenți este în curs de investigare.

Tabelul 16 Rezultate privind eficacitatea upadacitinib la adolescenți în săptămâna 16

| Studiu | MEASURE UP 1 | | MEASURE UP 2 | | AD UP | |
|---|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | PBO | UPA 15 mg | PBO + CST | UPA 15 mg + CST |
| Număr de subiecți adolescenți randomizați | 40 | 42 | 36 | 33 | 40 | 39 |
| % subiecți cu răspuns (Î 95%) | | | | | | |
| vIGA-AD 0/1 ^{a,b} | 8 (0,16) | 38 (23,53) | 3 (0,8) | 42 (26,59) | 8 (0,16) | 31 (16,45) |
| EASI 75 ^a | 8 (0,17) | 71 (58,85) | 14 (3,25) | 67 (51,83) | 30 (16,44) | 56 (41,72) |
| Scor NRS pentru evaluarea intensității maxime a pruritului ^c | 15 (4,27) | 45 (30,60) | 3 (0,8) | 33 (16,50) | 13 (2,24) | 42 (26,58) |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| (îmbunătățire ≥ 4 puncte) | | | | | | |
| <p>Abrevieri: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>Subiecții cărora li s-a administrat medicație de salvare sau pentru care nu există date au fost considerați non-responsivi.</p> <p>^a Pe baza numărului de subiecți randomizați</p> <p>^b Un subiect responsabil 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</p> <p>^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))</p> | | | | | | |

Agencia 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 și colita ulcerativă (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 plasmatice. Upadacitinib se distribuie în mod similar între componentele celulare plasmatice și sanguine, după cum o indică valoarea raportului sânge-plasmă de 1,0.

Metabolizare

Metabolizarea upadacitinib este mediată 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 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} de upadacitinib nu s-a modificat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și a fost 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 și colită ulcerativă (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.

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, dermatită atopică și colită ulcerativă.

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 1,6 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 16 și 31 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 8 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 5,6 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 plasmatică, 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 microscristalină
Hipromeloză
Manitol
Acid tartric
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stereat 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 speciale de temperatură pentru păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blistere calendaristice din aluminiu-clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoretilenă, 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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://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 acesteia 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).

• Măsurile 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 HCP-ilor și a pacienților cu privire la riscurile de infecții grave și oportuniste, inclusiv TBC, herpes zoster, malformații fetale (sarcină cu risc), MACE și VTEs și cum să se gestioneze aceste riscuri.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru unde se comercializează RINVOQ, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele de îngrijire care se așteaptă să utilizeze RINVOQ vor utiliza RINVOQ sau vor primi următoarele materiale educaționale:

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul de avertizare al pacientului (CAP)

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.
- Text pentru HCPi pentru a informa pacienții despre importanța PAC.
- *Riscul de apariție a infecțiilor grave și oportuniste, inclusiv TBC*
 - Text despre riscul de infecții în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - Text despre privind riscul crescut de infecții grave la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani
 - 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 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 femeile cu potențial fertil, bazate pe următoarele: upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii, femeile 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 și să se sfătuiască pacienții să-și informeze imediat HCP-ul dacă consideră că ar putea fi însărcinată sau dacă sarcina este confirmată.
- *Riscul de MACE*
 - Text privind riscul de eveniment advers cardiovascular major (MACE) la pacienții cu boli inflamatorii mediate imun și necesitatea de a se lua în considerare factorii de risc CV tipici (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie) atunci când se tratează pacienții.
 - Text privind riscul de MACE în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - 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 evenimente de tromboembolism venos (TEV) și pentru care este necesară prudență atunci când se utilizează upadacitinib.
 - Text privind riscul de TEV în timpul tratamentului cu upadacitinib.
 - 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.

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 lipidelor plasmatiche asociată cu upadacitinib.
- Text despre cazurile de eczemă herpetică apărute atât la pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib, cât și la cei cărora li s-a administrat placebo, cu rate similare în grupurile tratate cu doza de 30 mg și, respectiv, 15 mg.
- 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).
- Atenționare privind faptul că doza recomandată pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani este de 15 mg.

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 eficiente 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

- Atenționare pentru a citi informațiile despre medicament pentru doza de inducție și doza de întreținere.
- Atenționare privind faptul că doza de întreținere recomandată pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste este de 15 mg.
- 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).

Instrucțiuni asupra modului de accesare a informațiilor digitale pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Instrucțiuni privind raportarea reacțiilor adverse

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie să conțină:

- Prospectul cu informații pentru pacient
- Un card de avertizare al pacientului

- **Cardul de avertizare al 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 CAP 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.
 - Descrierea anumitor riscuri de care pacientul și profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea lui trebuie să fie conștienți, inclusiv:
 - Creșteri ale lipidelor plasmaticice și necesitatea monitorizării și tratamentului cu hipolipemiente.
 - Atenționare privind necesitatea utilizării contracepției, că upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii și că pacientele trebuie să anunțe profesioniștii din domeniul sănătății dacă rămân însărcinate 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.

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 15 mg upadacitinib

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 pe cale 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 umezeală.

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 15 mg upadacitinib

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 pe cale 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 umezeală.

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 15 mg upadacitinib

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 pe cale 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 umezeală.

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**

rinvoq 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 15 mg upadacitinib

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 pe cale 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 umezeală.

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 15 mg upadacitinib

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 pe cale 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 umezeală.

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 logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sâ. 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 15 mg upadacitinib

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 pe cale orală

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

A nu se înghiți agentul sicativ.

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 păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umezeală.

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/1/19/1404/002
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**

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 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 pe cale orală

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

A nu se înghiți agentul sicativ.

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 păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umezeală.

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 logo)

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 umezeală.

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 umezeală.

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 umezeală.

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 (as logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sâ. 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 înghițiți agentul sicativ.

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 păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umezeală.

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/1/19/1404/007
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**

rinqvoq 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 agentul sicativ.

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 păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umezeală.

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 (as logo)

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 înghițiți agentul sicativ.

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(E) 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**

rinqvoq 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 agentul sicativ.

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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)
- Dermatită atopică
- Colită ulcerativă

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 în monoterapie, 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.

Dermatita 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 aplicate pe piele sau poate fi utilizat separat.

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.

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 (febră, transpirații sau frisoane, dificultate în respirație, căldură, roșeață sau durere la nivelul pielii sau ulceratii pe corp, senzație de oboseală, tuse, senzație de arsură când urinați sau urinați mai frecvent decât în mod normal, durere de cap severă cu înțepenirea gâtului) sau dacă ați avut vreodată o infecție care continuă să repara - RINVOQ vă poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și astfel poate agrava o infecție pe care o aveți deja sau vă poate face mai sensibil la infecții noi.
- 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 cancer - deoarece medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă mai puteți urma tratamentul cu RINVOQ.
- dacă aveți un risc crescut să vă apară cancer de piele, medicul dumneavoastră poate să vă recomande măsuri de prevenție în timp ce luați Rinvoq, cum este examinarea pielii la intervale regulate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o leziune nouă sau observați vreo modificare a aspectului unei zone a pielii. La unii dintre pacienții tratați cu RINVOQ au apărut cancere cutanate.
- aveți probleme cu inima, tensiune arterială mare sau valori crescute ale colesterolului.
- ficatul dumneavoastră nu funcționează cum ar trebui.
- ați avut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau plămâni (embolism pulmonar). Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se umflă și vă dor picioarele, dacă simțiți durere în piept sau aveți respirație dificilă, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței cheagurilor de sânge în vene.
- aveți probleme cu rinichii.
- dacă ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) (vezi pct. 4).

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

- 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.

Copii și adolescenți

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

RINVOQ nu se recomandă să fie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială (spondiloartrită axială fără dovadă radiografică și spondilită anchilozantă) sau colită ulcerativă. Acest lucru 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 este posibil să luați 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 este 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 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) (vezi pct. 4).

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

RINVOQ nu are nicio influență sau are o influență limitată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați RINVOQ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat 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 sau spondiloartrită axială (spondiloartrită axială fără dovadă radiografică și spondilită anchilozantă)

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

Dacă aveți dermatită atopică

Adulți:

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 efectele tratamentului.

Vârstnici:

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

Adolescenții (cu vârsta între 12 ani și 17 ani) cu greutatea de peste 30 kg:

Doza recomandată este de 15 mg, sub forma unui comprimat administrat 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.

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 agentul desicant.
- 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.

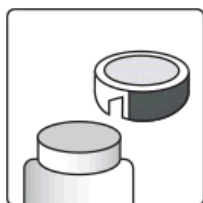
Dacă încetați să luați RINVOQ

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

Cum se deschide flaconul



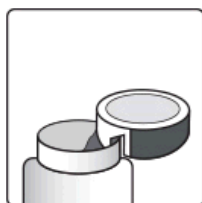
Perforator - pe capacul flaconului



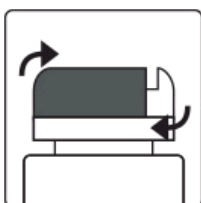
1. Cum se perforează folia

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, RINVOQ poate provoca reacții adverse, deși nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Discutați cu medicul dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați orice semne de infecție, cum sunt:

- 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 – 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)

- 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 abdominale
- oboseală (senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuit de puternică)
- durere de cap
- urticarie
- infecție a tractului urinar
- erupții trecătoare pe piele

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)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate 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 umezeală.

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 microscristalină, 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 microscristalină, 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 microscristalină, 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 agent 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 agent 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 agent siccativ, 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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://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.