

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada  
RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

### RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 45 mg de upadacitinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

### RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimidos de libertação prolongada roxos, oblongos, biconvexos, de 14 x 8 mm, com a gravação “a15” num dos lados.

### RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimidos de libertação prolongada vermelhos, oblongos, biconvexos, de 14 x 8 mm, com a gravação “a30” num dos lados.

### RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimidos de libertação prolongada amarelos a amarelos mosqueados, oblongos, biconvexos, de 14 x 8 mm, com a gravação “a45” num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatóide

RINVOQ é indicado para o tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). RINVOQ pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato.

#### Artrite psoriática

RINVOQ é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais DMARDs. RINVOQ pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato.

#### Espondilartrite axial

##### *Espondilartrite axial não-radiográfica (EAx-nr)*

RINVOQ é indicado para o tratamento da espondilartrite axial não-radiográfica ativa em doentes adultos com sinais objetivos de inflamação, evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) e/ou pela evidência na imagiologia de ressonância magnética (IRM), que tiveram uma resposta inadequada a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

##### *Espondilite anquilosante (EA, espondilartrite axial radiográfica)*

RINVOQ é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

#### Dermatite atópica

RINVOQ é indicado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistêmica.

#### Colite ulcerosa

RINVOQ é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um agente biológico.

#### Doença de Crohn

RINVOQ é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um agente biológico.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com upadacitinib deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento das doenças para as quais upadacitinib é indicado.

#### Posologia

##### *Artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilartrite axial*

A dose recomendada de upadacitinib é de 15 mg, uma vez por dia.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes com espondilartrite axial que não apresentem resposta clínica após 16 semanas de tratamento. Alguns doentes com uma resposta inicial parcial podem apresentar melhorias subsequentes com a continuação do tratamento para além das 16 semanas.

### Dermatite atópica

#### Adultos

A dose recomendada de upadacitinib é de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, com base na apresentação individual do doente.

- Uma dose de 15 mg é recomendada para doentes com risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e neoplasia maligna (ver secção 4.4).
- Uma dose de 30 mg, uma vez por dia, pode ser adequada para doentes com elevado impacto da doença que não tenham um risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna (ver secção 4.4) ou doentes com uma resposta inadequada a 15 mg, uma vez por dia.
- Deve ser utilizada a dose mínima eficaz para manter a resposta.

Para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia (ver secção 4.4).

#### Adolescentes (entre os 12 e os 17 anos de idade)

A dose recomendada de upadacitinib é de 15 mg, uma vez por dia, para adolescentes com um peso mínimo de 30 kg.

#### Terapêuticas tópicas concomitantes

Upadacitinib pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos. Os inibidores tópicos da calcineurina podem ser utilizados em áreas sensíveis como o rosto, o pescoço e as áreas intertriginosas e genitais.

A descontinuação do tratamento com upadacitinib deve ser considerada em qualquer doente que não apresente evidência de benefício terapêutico após 12 semanas de tratamento.

### Colite ulcerosa

#### Indução

A dose de indução recomendada de upadacitinib é de 45 mg, uma vez por dia, durante 8 semanas. Para os doentes que não alcançarem o benefício terapêutico adequado até à semana 8, upadacitinib 45 mg uma vez ao dia pode ser continuado por mais 8 semanas (ver secções 4.8 e 5.1). Upadacitinib deve ser descontinuado em qualquer doente que não apresente evidência de benefício terapêutico ao fim de 16 semanas de tratamento.

#### Manutenção

A dose de manutenção recomendada de upadacitinib é de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, com base na apresentação individual do doente:

- Uma dose de 15 mg é recomendada para doentes com risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna (ver secção 4.4).
- Uma dose de 30 mg, uma vez por dia, pode ser adequada para alguns doentes, tais como doentes com elevado impacto da doença ou que requeiram 16 semanas de tratamento de indução e que não tenham um risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna (ver secção 4.4) ou que não apresentem benefício terapêutico adequado com 15 mg, uma vez por dia.
- Deve ser utilizada a dose mínima eficaz para manter a resposta.

Para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia (ver secção 4.4).

Nos doentes que responderam ao tratamento com upadacitinib, os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados, de acordo com os cuidados padrão.

### Doença de Crohn

#### *Indução*

A dose de indução recomendada de upadacitinib é de 45 mg, uma vez por dia, durante 12 semanas. Para os doentes que não alcançaram benefício terapêutico adequado após a indução inicial de 12 semanas, poderá ser considerada uma indução prolongada durante 12 semanas adicionais com uma dose de 30 mg, uma vez por dia. Para estes doentes, upadacitinib deve ser descontinuado se não houver evidência de um benefício terapêutico após 24 semanas de tratamento.

#### *Manutenção*

A dose de manutenção recomendada de upadacitinib é de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, com base na apresentação individual do doente:

- Uma dose de 15 mg é recomendada para doentes com risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna (ver secção 4.4).
- Uma dose de 30 mg, uma vez por dia, poderá ser adequada para doentes com elevado impacto da doença e que não tenham um risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna (ver secção 4.4) ou que não apresentem benefício terapêutico adequado com 15 mg, uma vez por dia.
- Deve ser utilizada a dose mínima eficaz para manter a resposta.

Para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15 mg, uma vez por dia (ver secção 4.4).

Nos doentes que responderam ao tratamento com upadacitinib, os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados, de acordo com os cuidados padrão.

### Interações

Nos doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn que recebam inibidores potentes do citocromo P450 (CYP) 3A4 (por exemplo, cetoconazol, claritromicina), a dose de indução recomendada é de 30 mg, uma vez por dia, e a dose de manutenção recomendada é de 15 mg, uma vez por dia (ver secção 4.5).

### Início da dose

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com uma contagem absoluta de linfócitos (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l, com uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC)  $< 1 \times 10^9$  células/l ou com níveis de hemoglobina (Hb)  $< 8$  g/dl (ver secções 4.4 e 4.8).

### Interrupção da dose

Caso um doente desenvolva uma infeção grave, o tratamento deve ser interrompido até a infeção estar controlada.

Poderá ser necessário interromper a dose para a gestão das alterações laboratoriais, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1 Medidas laboratoriais e orientações sobre a monitorização**

<b>Medida laboratorial</b>	<b>Ação</b>	<b>Orientações sobre a monitorização</b>
Contagem Absoluta de Neutrófilos (ANC)	O tratamento deve ser interrompido se a ANC for $< 1 \times 10^9$ células/l e pode ser reiniciado assim que a ANC retornar acima deste valor	Avaliar no início e depois, no máximo, até 12 semanas após o início do tratamento. Posteriormente, avaliar de acordo com o controlo individual do doente.
Contagem Absoluta de Linfócitos (ALC)	O tratamento deve ser interrompido se a ALC for $< 0,5 \times 10^9$ células/l e pode ser reiniciado assim que a ALC retornar acima deste valor	
Hemoglobina (Hb)	O tratamento deve ser interrompido se a Hb for $< 8$ g/dl e pode ser reiniciado assim que a Hb retornar acima deste valor	
Transaminases hepáticas	O tratamento deve ser temporariamente interrompido no caso de suspeita de lesão hepática induzida pelo fármaco	Avaliar no início e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente.
Lípidos	Os doentes devem ser controlados de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia	Avaliar 12 semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia

### Populações especiais

#### *Idosos*

##### *Artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilartrite axial*

Os dados em doentes com idade igual ou superior a 75 anos são limitados.

#### *Dermatite atópica*

Para a dermatite atópica, doses mais elevadas do que 15 mg uma vez por dia, não são recomendadas em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 4.8).

#### *Colite ulcerosa e doença de Crohn*

Na colite ulcerosa e doença de Crohn, não são recomendadas doses superiores a 15 mg, uma vez por dia, na terapêutica de manutenção nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 4.8). A segurança e eficácia de upadacitinib não foram ainda estabelecidas em doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados relativos à utilização de upadacitinib em indivíduos com compromisso renal grave são limitados (ver secção 5.2). Upadacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave, conforme descrito na Tabela 2. A utilização de upadacitinib não foi estudada em indivíduos com insuficiência renal em fase terminal e, por conseguinte, a sua utilização nestes doentes não é recomendada.

**Tabela 2 Dose recomendada para compromisso renal grave<sup>a</sup>**

<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Dose recomendada uma vez por dia</b>
Artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial, dermatite atópica	15 mg
Colite ulcerosa, doença de Crohn	Indução: 30 mg
	Manutenção: 15 mg
<sup>a</sup> taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de 15 a < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B) (ver secção 5.2). Upadacitinib não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de RINVOQ não foram estabelecidas em crianças com dermatite atópica e com idade inferior a 12 anos. Não existem dados disponíveis. Não existem dados de exposição clínica disponíveis em adolescentes com peso < 40 kg (ver secção 5.2).

A segurança e eficácia de RINVOQ não foram ainda estabelecidas em crianças e adolescentes com artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial, colite ulcerosa e doença de Crohn, com idades entre os 0 e os 18 anos. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

RINVOQ deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos, e pode ser tomado a qualquer hora do dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser partidos, esmagados ou mastigados, a fim de assegurar a administração correta da dose completa.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Tuberculose (TB) ativa ou infeções graves ativas (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático grave (ver secção 4.2).
- Gravidez (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas em doentes: <ul style="list-style-type: none"><li>- com idade igual ou superior a 65 anos;</li><li>- com antecedentes de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular (tais como atuais fumadores de longo prazo ou ex-fumadores que foram fumadores de longo prazo);</li><li>- com fatores de risco de neoplasia maligna (p. ex., neoplasia maligna atual ou antecedentes de neoplasia maligna).</li></ul>
---

### Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos

Tendo em conta o risco acrescido de MACE, de neoplasias malignas, de infeções graves e de mortalidade por todas as causas em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, conforme observado num estudo aleatorizado de grandes dimensões de tofacitinib (outro inibidor da Janus cinase [JAK]), upadacitinib apenas deve ser utilizado nestes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, existe um risco acrescido de reações adversas com upadacitinib 30 mg, uma vez por dia. Consequentemente, a dose recomendada para utilização a longo prazo nesta população de doentes é de 15 mg, uma vez por dia (ver secções 4.2 e 4.8).

### Medicamentos imunossupressores

A combinação com outros imunossupressores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolímus e DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK não foi avaliada em estudos clínicos e não é recomendada, uma vez que não é possível excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão.

### Infeções graves

Foram notificadas infeções graves e, por vezes, fatais em doentes que receberam upadacitinib. As infeções graves mais frequentes notificadas com upadacitinib incluíram pneumonia e celulite (ver secção 4.8). Foram notificados casos de meningite bacteriana e sépsis em doentes que receberam upadacitinib. Entre as infeções oportunistas, foram notificados com upadacitinib casos de tuberculose, herpes zoster multidermátomo, candidíase oral/esofágica e criptococose.

Upadacitinib não deve ser iniciado em doentes com uma infeção grave e ativa, incluindo infeções localizadas.

Considerar os riscos e benefícios do tratamento antes de iniciar upadacitinib em doentes:

- com infeção crónica ou recorrente
- que tenham sido expostos a tuberculose
- com antecedentes de uma infeção grave ou oportunista
- que residiram ou viajaram em áreas com tuberculose endémica ou micoses endémicas; ou
- com condições subjacentes que os podem predispor a infeção.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção durante e após o tratamento com upadacitinib. A terapêutica com upadacitinib deve ser interrompida se um doente desenvolver uma infeção grave ou oportunista. Um doente que desenvolva uma nova infeção durante o tratamento com upadacitinib deve ser imediatamente submetido a testes de diagnóstico completos, adequados a um doente imunocomprometido; deve iniciar-se terapêutica antimicrobiana adequada, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e a terapêutica com upadacitinib deve ser interrompida se o doente não responder à terapêutica antimicrobiana. A terapêutica com upadacitinib pode ser retomada assim que a infeção estiver controlada.

Foi observada uma taxa mais elevada de infeções graves com upadacitinib 30 mg em comparação com upadacitinib 15 mg.

Uma vez que, de um modo geral, existe uma maior incidência de infeções nos idosos e nos diabéticos, deve ter-se precaução ao tratar idosos e doentes com diabetes. Nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 4.2).



## *Tuberculose*

Os doentes devem fazer exames de rastreio de tuberculose (TB) antes de iniciarem a terapêutica com upadacitinib. Upadacitinib não deve ser administrado a doentes com TB ativa (ver secção 4.3). Deve ser considerada terapêutica anti-TB antes de se iniciar a administração de upadacitinib em doentes com TB latente previamente não tratada ou em doentes com fatores de risco para infeção por TB.

Recomenda-se a consulta com um médico especializado no tratamento da TB para auxiliar na decisão sobre se iniciar a terapêutica anti-TB é adequado para um doente específico.

Os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de TB, incluindo doentes com teste negativo para infeção TB latente antes de iniciarem a terapêutica.

## Reativação viral

Foram notificados em estudos clínicos casos de reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus do herpes (p. ex., herpes zoster) (ver secção 4.8). O risco de herpes zoster parece ser superior em doentes japoneses tratados com upadacitinib. Se um doente desenvolver herpes zoster, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com upadacitinib até o episódio ser resolvido.

Devem ser realizados exames de rastreio de hepatite viral e monitorização quanto à reativação antes do início e durante a terapêutica com upadacitinib. Os doentes que apresentaram resultados positivos para o anticorpo da hepatite C e para o ARN do vírus da hepatite C foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes que apresentaram resultados positivos para o antigénio de superfície da hepatite B ou para o ADN do vírus da hepatite B foram excluídos dos estudos clínicos. Se o ADN do vírus da hepatite B for detetado enquanto o doente estiver a tomar upadacitinib, deve consultar-se um hepatologista.

## Vacinação

Não existem dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas em doentes a tomar upadacitinib. Não se recomenda a utilização de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapêutica com upadacitinib. Antes de iniciarem o tratamento com upadacitinib, recomenda-se que os doentes recebam todas as imunizações que estejam eventualmente em falta, incluindo a vacinação profilática de zoster, de acordo com as orientações atuais de vacinação. (ver secção 5.1 para informação sobre a vacina de glicoproteína E do herpes zoster recombinante com adjuvante e a vacina pneumocócica polissacárida conjugada inativada (13-valente, adsorvida) e utilização concomitante com upadacitinib).

## Neoplasias malignas

Foram notificados linfoma e outras neoplasias malignas em doentes que receberam inibidores da JAK, incluindo upadacitinib.

Num estudo aleatorizado de tofacitinib (outro inibidor da JAK), de grandes dimensões e com controlo ativo, em doentes com artrite reumatóide e idade igual ou superior a 50 anos, com pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa mais elevada de neoplasias malignas, particularmente cancro do pulmão, linfoma e cancro de pele não-melanoma (NMSC), com tofacitinib em comparação com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF).

Foi observada uma taxa mais elevada de neoplasias malignas com upadacitinib 30 mg em comparação com upadacitinib 15 mg.

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, doentes que são atuais fumadores de longo prazo ou ex-fumadores que foram fumadores de longo prazo, ou com outros fatores de risco de neoplasia maligna (p. ex., neoplasia maligna atual ou antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

## Cancro de pele não-melanoma

Foram notificados casos de NMSCs em doentes tratados com upadacitinib (ver secção 4.8). Foi observada uma taxa mais elevada de NMSC com upadacitinib 30 mg em comparação com upadacitinib 15 mg. Recomenda-se a realização de exames periódicos à pele em todos os doentes, sobretudo naqueles que apresentam fatores de risco de cancro de pele.

## Alterações hematológicas

Foram notificados casos de Contagem Absoluta de Neutrófilos (ANC)  $< 1 \times 10^9$  células/l, Contagem Absoluta de Linfócitos (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l e níveis de hemoglobina  $< 8$  g/dl em  $\leq 1\%$  dos doentes em ensaios clínicos (ver secção 4.8). O tratamento não deve ser iniciado, ou deve ser temporariamente interrompido, em doentes com ANC  $< 1 \times 10^9$  células/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  células/l ou níveis de hemoglobina  $< 8$  g/dl, observados durante o controlo de rotina do doente (ver secção 4.2).

## Perfurações gastrointestinais

Foram notificados casos de diverticulite e perfurações gastrointestinais em ensaios clínicos e em fontes de informação pós-comercialização (ver secção 4.8).

Upadacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam risco de perfuração gastrointestinal (p. ex., doentes com doença diverticular, antecedentes de diverticulite ou que estejam a tomar anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides ou opioides). Os doentes com doença de Crohn ativa apresentam um risco acrescido de desenvolver perfuração intestinal. Os doentes que apresentam novos sinais e sintomas abdominais devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de diverticulite ou perfuração gastrointestinal.

## Acontecimentos adversos cardiovasculares *major*

Foram observados acontecimentos MACE nos estudos clínicos de upadacitinib.

Num estudo aleatorizado de tofacitinib (outro inibidor da JAK), de grandes dimensões e com controlo ativo, em doentes com artrite reumatóide e idade igual ou superior a 50 anos, com pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa mais elevada de MACE, definido como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Consequentemente, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, doentes que são atuais fumadores de longo prazo ou ex-fumadores que foram fumadores de longo prazo e doentes com antecedentes de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

## Lípidos

O tratamento com upadacitinib foi associado a aumentos dependentes da dose nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) (ver secção 4.8). As elevações no colesterol LDL diminuíram para os níveis anteriores ao tratamento em resposta à terapêutica com estatinas, embora a evidência seja limitada. O efeito destas elevações nos parâmetros lipídicos relativamente à morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado (ver secção 4.2 para orientações sobre a monitorização).

## Elevações das transaminases hepáticas

O tratamento com upadacitinib foi associado a uma maior incidência da elevação das enzimas hepáticas comparativamente ao placebo.

Avaliar no início e posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente. Recomenda-se a investigação imediata da causa da elevação das enzimas hepáticas para identificar potenciais casos de lesão hepática induzida pelo fármaco.

Se forem observados aumentos da ALT ou AST durante o controlo de rotina do doente e no caso de suspeita de lesão hepática induzida pelo fármaco, a terapêutica com upadacitinib deve ser interrompida até que este diagnóstico seja excluído.

#### Tromboembolismo venoso

Foram observados acontecimentos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) nos ensaios clínicos de upadacitinib.

Num estudo aleatorizado de tofacitinib (outro inibidor da JAK), de grandes dimensões e com controlo ativo, em doentes com artrite reumatóide e idade igual ou superior a 50 anos, com pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, foi observada uma taxa mais elevada de TEV dependente da dose, incluindo TVP e EP, com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Em doentes com fatores de risco cardiovascular ou de neoplasia maligna (ver também “Acontecimentos adversos cardiovasculares *major*” e “Neoplasias malignas” na secção 4.4), upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Em doentes com fatores de risco de TEV conhecidos, além dos fatores de risco cardiovascular ou de neoplasia maligna, upadacitinib deve ser utilizado com precaução. Os fatores de risco de TEV, além dos fatores de risco cardiovascular ou de neoplasia maligna, incluem TEV anterior, doentes submetidos a grandes cirurgias, imobilização, utilização de contraceptivos hormonais combinados ou terapêutica hormonal de substituição e perturbação hereditária da coagulação. Os doentes devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento com upadacitinib para avaliar as alterações no risco de TEV. Avalie imediatamente os doentes que apresentem sinais e sintomas de TEV e descontinue upadacitinib em doentes com suspeita de TEV, independentemente da dose.

#### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, tais como anafilaxia e angioedema, em doentes que receberam upadacitinib. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade clinicamente relevante, descontinue upadacitinib e implemente a terapêutica adequada (ver secções 4.3 e 4.8).

#### Hipoglicemia em doentes tratados para a diabetes

Ocorreram notificações de hipoglicemia após o início do tratamento com inibidores da JAK, incluindo upadacitinib, em doentes a receber medicação para a diabetes. Caso ocorra hipoglicemia, pode ser necessário o ajuste de dose da medicação antidiabética.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Potencial de outros medicamentos para afetarem a farmacocinética de upadacitinib

Upadacitinib é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Por conseguinte, as exposições plasmáticas a upadacitinib podem ser afetadas pelos medicamentos que inibem ou induzem fortemente a CYP3A4.

#### *Coadministração com inibidores da CYP3A4*

A exposição a upadacitinib aumenta quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 (tais como cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina e toranja). Num estudo clínico, a coadministração de upadacitinib com cetoconazol resultou em aumentos de 70% e 75% na  $C_{max}$  e AUC de upadacitinib, respetivamente. Upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber tratamento crónico com inibidores potentes da CYP3A4. Upadacitinib 30 mg, uma vez por dia, não é recomendado em doentes com dermatite atópica que estejam a receber tratamento crónico com inibidores potentes da CYP3A4. Nos doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn que utilizam inibidores potentes do CYP3A4, a dose de indução recomendada é de 30 mg, uma vez por dia, e a dose de manutenção recomendada é de 15 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Devem ser considerados medicamentos alternativos aos inibidores potentes da CYP3A4 quando utilizados a longo prazo. Os alimentos ou bebidas que contenham toranja devem ser evitados durante o tratamento com upadacitinib.

#### *Coadministração com indutores da CYP3A4*

A exposição a upadacitinib diminui quando coadministrado com indutores potentes da CYP3A4 (tais como rifampicina e fenitoína), o que pode provocar a redução do efeito terapêutico de upadacitinib. Num estudo clínico, a coadministração de upadacitinib após a administração de doses múltiplas de rifampicina (um indutor potente da CYP3A) resultou em diminuições de aproximadamente 50% e 60% na  $C_{max}$  e AUC de upadacitinib, respetivamente. Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações na atividade da doença, se upadacitinib for coadministrado com indutores potentes da CYP3A4.

Metotrexato e medicamentos modificadores do pH (p. ex., antiácidos ou inibidores da bomba de prótons) não têm efeito sobre as exposições plasmáticas a upadacitinib.

#### Potencial de upadacitinib para afetar a farmacocinética de outros medicamentos

A administração de doses múltiplas de 30 mg ou de 45 mg de upadacitinib, uma vez por dia, a indivíduos saudáveis, teve um efeito limitado sobre as exposições plasmáticas a midazolam (substrato sensível à CYP3A) (diminuição de 24-26% na AUC e  $C_{max}$  de midazolam), indicando que a administração de 30 mg ou de 45 mg de upadacitinib, uma vez por dia, pode ter um fraco efeito de indução sobre a CYP3A. Num estudo clínico, observou-se uma diminuição de 33% e 23% na AUC de rosuvastatina e atorvastatina, respetivamente, e a  $C_{max}$  de rosuvastatina diminuiu 23% após a administração de doses múltiplas de 30 mg de upadacitinib, uma vez por dia, a indivíduos saudáveis. Upadacitinib não teve efeito relevante sobre a  $C_{max}$  de atorvastatina ou sobre as exposições plasmáticas a orto-hidroxi-atorvastatina (principal metabolito ativo de atorvastatina). A administração de doses múltiplas de 45 mg de upadacitinib, uma vez por dia, a indivíduos saudáveis provocou um aumento limitado na AUC e  $C_{max}$  do dextrometorfano (substrato sensível da CYP2D6) de 30% e 35%, respetivamente, indicando que upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, tem um efeito fraco de inibição na CYP2D6. Não se recomenda ajuste posológico para substratos da CYP3A, substratos da CYP2D6, rosuvastatina ou atorvastatina, quando coadministrados com upadacitinib.

Upadacitinib não tem efeitos relevantes sobre as exposições plasmáticas a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ou medicamentos que sejam substratos para o metabolismo por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e nas 4 semanas após a última dose de upadacitinib. As doentes pediátricas e/ou os respetivos pais/cuidadores devem ser informados sobre a necessidade de contactar o médico assim que ocorrer a menarca durante o tratamento com upadacitinib.

## Gravidez

Os dados sobre a utilização de upadacitinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Upadacitinib demonstrou ser teratogénico em ratos e coelhos, com efeitos nos ossos dos fetos de ratos e no coração dos fetos de coelhos, quando expostos *in utero*.

Upadacitinib é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Se uma doente engravidar enquanto estiver a tomar upadacitinib, os pais devem ser informados do potencial risco para o feto.

## Amamentação

Desconhece-se se upadacitinib/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de upadacitinib no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes.

Upadacitinib não deve ser utilizado durante a amamentação. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com upadacitinib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

## Fertilidade

O efeito de upadacitinib na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de upadacitinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos controlados por placebo de artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilartrite axial, as reações adversas mais frequentemente notificadas ( $\geq 2\%$  de doentes com, pelo menos, uma das indicações com a taxa mais elevada de entre as indicações apresentadas) com upadacitinib 15 mg foram infeções do trato respiratório superior (19,5%), aumento da creatina fosfocinase (CPK) no sangue (8,6%), aumento da alanina aminotransferase (4,3%), bronquite (3,9%), náuseas (3,5%), neutropenia (2,8%), tosse (2,2%), aumento da aspartato aminotransferase (2,2%) e hipercolesterolemia (2,2%).

Em ensaios clínicos controlados por placebo de dermatite atópica, as reações adversas mais frequentemente notificadas ( $\geq 2\%$  dos doentes) com upadacitinib 15 mg ou 30 mg foram infeções do trato respiratório superior (25,4%), acne (15,1%), herpes simplex (8,4%), cefaleias (6,3%), aumento da CPK no sangue (5,5%), tosse (3,2%), foliculite (3,2%), dor abdominal (2,9%), náuseas (2,7%), neutropenia (2,3%), pirexia (2,1%) e gripe (2,1%).

Em ensaios clínicos controlados por placebo de indução e manutenção na colite ulcerosa e na doença de Crohn, as reações adversas mais frequentemente notificadas ( $\geq 3\%$  de doentes) com upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg foram infeções do trato respiratório superior (19,9%), pirexia (8,7%), aumento da CPK no sangue (7,6%), anemia (7,4%), cefaleias (6,6%), acne (6,3%), herpes zoster (6,1%), neutropenia (6,0%), erupções cutâneas (5,2%), pneumonia (4,1%), hipercolesterolemia

(4,0%), bronquite (3,9%), aumento da aspartato aminotransferase (3,9%), fadiga (3,9%), foliculite (3,6%), aumento da alanina aminotransferase (3,5%), herpes simplex (3,2%) e gripe (3,2%).

As reações adversas graves mais frequentes foram infecções graves (ver secção 4.4).

O perfil de segurança do upadacitinib com o tratamento a longo prazo foi geralmente semelhante ao perfil de segurança durante o período controlado com placebo em todas as indicações.

#### Tabela de reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência dos estudos clínicos.

A frequência das reações adversas indicadas abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). As frequências na Tabela 3 baseiam-se nas taxas mais elevadas de reações adversas notificadas com RINVOQ em ensaios clínicos de doença reumática (15 mg), dermatite atópica (15 mg e 30 mg), colite ulcerosa (15 mg, 30 mg e 45 mg) ou doença de Crohn (15 mg, 30 mg e 45 mg). Quando se observaram diferenças significativas na frequência entre as indicações, estas foram apresentadas nas notas de rodapé da tabela.

**Tabela 3 Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior (ITRS) <sup>a</sup>	Bronquite <sup>a,b</sup> Herpes zoster <sup>a</sup> Herpes simplex <sup>a</sup> Foliculite Gripe Infecção do trato urinário Pneumonia <sup>a,h</sup>	Candidíase oral Diverticulite Sépsis
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Cancro de pele não-melanoma <sup>f</sup>	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup> Linfopenia	
Doenças do sistema imunitário		Urticária <sup>c,g</sup>	Reações de hipersensibilidade graves <sup>a,c</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia <sup>a,b</sup> Hiperlipidemia <sup>a,b</sup>	Hipertrigliceridemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse	
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal <sup>a,d</sup> Náuseas	Perfuração gastrointestinal <sup>i</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne <sup>a,c,d,g</sup>	Erupção cutânea <sup>a</sup>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Pirexia	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da CPK no sangue Aumento da ALT <sup>b</sup> Aumento da AST <sup>b</sup> Aumento de peso <sup>g</sup>	

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias <sup>a</sup>	
<p><sup>a</sup> Apresentado como termo agrupado.</p> <p><sup>b</sup> Em ensaios de dermatite atópica, a bronquite, a hipercolesterolemia, hiperlipidemia, o aumento da ALT e o aumento da AST foram pouco frequentes.</p> <p><sup>c</sup> Em ensaios de doença reumática, a acne foi frequente e a urticária foi pouco frequente.</p> <p><sup>d</sup> Nos ensaios de colite ulcerosa, a acne foi frequente; a dor abdominal foi menos frequente com upadacitinib do que com o placebo.</p> <p><sup>e</sup> Reações de hipersensibilidade graves, incluindo reação anafilática e angioedema.</p> <p><sup>f</sup> A maioria dos acontecimentos foram notificados como carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular da pele.</p> <p><sup>g</sup> Na doença de Crohn, a frequência para o acne foi frequente e pouco frequente para a urticária e para o aumento de peso.</p> <p><sup>h</sup> A pneumonia foi frequente na doença de Crohn e pouco frequente nas outras indicações.</p> <p><sup>i</sup> A frequência baseia-se nos ensaios clínicos na doença de Crohn.</p>			

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Artrite reumatóide

##### *Infeções*

Em estudos clínicos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, a frequência de infecção ao longo de 12/14 semanas no grupo com upadacitinib 15 mg foi de 27,4%, comparativamente a 20,9% no grupo que recebeu placebo. Em estudos controlados por metotrexato (MTX), a frequência de infecção ao longo de 12/14 semanas no grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em monoterapia foi de 19,5%, comparativamente a 24,0% no grupo com MTX. A taxa global de infecções a longo prazo para o grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em todos os cinco estudos clínicos de Fase 3 (2.630 doentes) foi de 93,7 acontecimentos por 100 doentes-ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, a frequência de infecção grave ao longo de 12/14 semanas no grupo com upadacitinib 15 mg foi de 1,2%, comparativamente a 0,6% no grupo que recebeu placebo. Em estudos controlados por MTX, a frequência de infecção grave ao longo de 12/14 semanas no grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em monoterapia foi de 0,6%, comparativamente a 0,4% no grupo com MTX. A taxa global de infecções graves a longo prazo para o grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em todos os cinco estudos clínicos de Fase 3 foi de 3,8 acontecimentos por 100 doentes-ano. A infecção grave mais frequente foi pneumonia. A taxa de infecções graves permaneceu estável com exposição a longo prazo.

##### *Infeções oportunistas (excluindo tuberculose)*

Em estudos clínicos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, a frequência de infecções oportunistas ao longo de 12/14 semanas no grupo com upadacitinib 15 mg foi de 0,5%, comparativamente a 0,3% no grupo que recebeu placebo. Em estudos controlados por MTX, não foram observados casos de infecção oportunista ao longo de 12/14 semanas no grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em monoterapia, em comparação com 0,2% no grupo com MTX. A taxa global de infecções oportunistas a longo prazo para o grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em todos os cinco estudos clínicos de Fase 3 foi de 0,6 acontecimentos por 100 doentes-ano.

A taxa de herpes zoster a longo prazo para o grupo que recebeu upadacitinib 15 mg em todos os cinco estudos clínicos de Fase 3 foi de 3,7 acontecimentos por 100 doentes-ano. A maioria dos acontecimentos de herpes zoster envolveu um único dermatomo e foi não grave.

### *Elevações das transaminases hepáticas*

Em estudos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, durante um período até 12/14 semanas, foram observadas, em pelo menos uma medição, elevações da alanina transaminase (ALT) e da aspartato transaminase (AST)  $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade (LSN) em 2,1% e 1,5% dos doentes tratados com upadacitinib 15 mg, em comparação com 1,5% e 0,7%, respetivamente, dos doentes tratados com placebo. A maioria dos casos de elevações das transaminases hepáticas foram assintomáticos e transitórios.

Em estudos controlados por MTX, durante um período até 12/14 semanas, foram observadas, em pelo menos uma medição, elevações da ALT e da AST  $\geq 3$  vezes o LSN em 0,8% e 0,4% dos doentes tratados com upadacitinib 15 mg, em comparação com 1,9% e 0,9%, respetivamente, dos doentes tratados com MTX.

O padrão e a incidência da elevação da ALT/AST permaneceram estáveis ao longo do tempo, incluindo nos estudos de extensão a longo prazo.

### *Elevações dos lípidos*

O tratamento com upadacitinib 15 mg foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL. Não houve alteração na relação LDL/HDL. Foram observadas elevações às 2 a 4 semanas de tratamento e permaneceram estáveis com tratamento a longo prazo. Entre os doentes nos estudos controlados com valores iniciais inferiores aos limites especificados, foram observadas as seguintes frequências de doentes que apresentaram valores superiores aos limites especificados, em pelo menos uma ocasião, durante 12/14 semanas (incluindo doentes que apresentaram um valor elevado isolado):

- Colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente
- Colesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente
- Colesterol HDL  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente
- Triglicéridos  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente

### *Creatina fosfocinase*

Em estudos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, durante um período até 12/14 semanas, foram observados aumentos nos valores de CPK. Foram notificados casos de elevações da CPK  $> 5$  vezes o limite superior da normalidade (LSN) em 1,0% e 0,3% dos doentes nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente, ao longo de 12/14 semanas. A maioria das elevações  $> 5$  vezes o LSN foram temporárias e não obrigaram à descontinuação do tratamento. Os valores médios de CPK aumentaram à semana 4 com um aumento médio de 60 U/l à semana 12 e, posteriormente, permaneceram estáveis em valores mais elevados, mesmo com terapêutica prolongada.

### *Neutropenia*

Em estudos controlados por placebo, com DMARDs concomitante, durante um período até 12/14 semanas, ocorreram, em pelo menos uma medição, diminuições nas contagens de neutrófilos abaixo de  $1 \times 10^9$  células/l em 1,1% e  $<0,1\%$  dos doentes nos grupos que receberam upadacitinib 15 mg e placebo, respetivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a  $ANC < 1 \times 10^9$  células/l (ver secção 4.2). A contagem média de neutrófilos diminuiu ao longo de 4 a 8 semanas. As diminuições nas contagens de neutrófilos permaneceram estáveis ao longo do tempo em valores inferiores aos iniciais, mesmo com terapêutica prolongada.



### Artrite psoriática

De um modo global, o perfil de segurança observado em doentes com artrite psoriática ativa tratados com upadacitinib 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em doentes com artrite reumatóide. Observou-se uma taxa mais elevada de infeções graves (2,6 acontecimentos por cada 100 doentes-ano e 1,3 acontecimentos por cada 100 doentes-ano, respetivamente) e de elevações das transaminases hepáticas (elevações da ALT de Grau 3 e taxas mais elevadas de 1,4% e 0,4%, respetivamente) em doentes tratados com upadacitinib em combinação com MTX comparativamente com doentes tratados em monoterapia.

### Espondilartrite axial

De um modo global, o perfil de segurança observado em doentes com espondilartrite axial ativa tratados com upadacitinib 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em doentes com artrite reumatóide. Não foram identificados novos dados de segurança.

### Dermatite atópica

#### *Infeções*

No período controlado por placebo dos estudos clínicos, a frequência de infeção ao longo de 16 semanas nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 39% e 43%, comparativamente a 30% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções a longo prazo para os grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 98,5 e 109,6 acontecimentos por 100 doentes-ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo, a frequência de infeção grave ao longo de 16 semanas nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 0,8% e 0,4%, comparativamente a 0,6% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções graves a longo prazo para os grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 2,3 e 2,8 acontecimentos por 100 doentes-ano.

#### *Infeções oportunistas (excluindo tuberculose)*

No período controlado por placebo dos estudos clínicos, todas as infeções oportunistas (excluindo TB e herpes zoster) notificadas foram eczema herpético. A frequência de eczema herpético ao longo de 16 semanas nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 0,7% e 0,8%, comparativamente a 0,4% no grupo que recebeu placebo. A taxa de eczema herpético a longo prazo para os grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 1,6 e 1,8 acontecimentos por 100 doentes-ano. Foi notificado um caso de candidíase esofágica com upadacitinib 30 mg.

A taxa de herpes zoster a longo prazo nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi, respetivamente, de 3,5 e 5,2 acontecimentos por 100 doentes-ano. A maioria dos acontecimentos de herpes zoster envolveu um único dermatomo e foi não grave.

#### *Anomalias laboratoriais*

As alterações dependentes da dose no aumento da ALT e/ou aumento da AST ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ), nos parâmetros lipídicos, nos valores de CPK ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) e na neutropenia ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  células/l) associados ao tratamento com upadacitinib foram semelhantes ao que foi observado nos estudos clínicos de doença reumática.

Foram observados pequenos aumentos no colesterol LDL após a semana 16 em estudos de dermatite atópica.

### Colite ulcerosa

O perfil de segurança global observado em doentes com colite ulcerosa foi, de um modo geral, consistente com o perfil de segurança observado em doentes com artrite reumatóide.

Foi observada uma taxa mais elevada de herpes zoster com um período de tratamento de indução de 16 semanas, em comparação com um período de 8 semanas.

### *Infeções*

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infeção ao longo de 8 semanas no grupo com upadacitinib 45 mg comparativamente ao grupo que recebeu placebo foi de 20,7% e 17,5%, respetivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infeção ao longo de 52 semanas nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 38,4% e 40,6%, respetivamente, comparativamente a 37,6% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções a longo prazo com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 73,8 e 82,6 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente.

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infeção grave ao longo de 8 semanas tanto no grupo com upadacitinib 45 mg como no grupo que recebeu placebo foi de 1,3%. Não foram observadas infeções graves adicionais ao longo das 8 semanas de extensão do tratamento com upadacitinib 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infeção grave ao longo de 52 semanas nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 3,2% e 2,4%, respetivamente, comparativamente a 3,3% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções graves a longo prazo nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 4,1 e 3,9 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente. A infeção grave notificada com mais frequência nas fases de indução e manutenção foi de pneumonia pela COVID-19.

### *Infeções oportunistas (excluindo tuberculose)*

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, a frequência de infeção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster) foi de 0,4% no grupo com upadacitinib 45 mg e 0,3% no grupo que recebeu placebo. Não foram observadas infeções oportunistas adicionais (excluindo tuberculose e herpes zoster) ao longo das 8 semanas de extensão do tratamento com upadacitinib 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas, a frequência de infeção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster) nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 0,8% e 0,4%, respetivamente, comparativamente a 0,8% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções oportunistas (excluindo tuberculose e herpes zoster) a longo prazo nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 0,6 e 0,3 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente.

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, a frequência de herpes zoster foi de 0,6% no grupo com upadacitinib 45 mg e 0% no grupo que recebeu placebo. A frequência de herpes zoster foi de 3,9% ao longo de 16 semanas de tratamento com upadacitinib 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas, a frequência de herpes zoster nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 4,4% e 4,0%, respetivamente, comparativamente a 0% no grupo que recebeu placebo. A taxa de herpes zoster a longo prazo nos grupos com upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 5,7 e 6,3 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente.

### *Anomalias laboratoriais*

Nos ensaios clínicos de indução e de manutenção, as alterações laboratoriais no aumento da ALT e/ou aumento da AST ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ), nos valores de CPK ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) e na neutropenia ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  células/l) associadas ao tratamento com upadacitinib foram, de uma forma geral, semelhantes ao que foi observado nos estudos clínicos de doença reumática e de dermatite atópica. Foram observadas alterações dependentes da dose nestes parâmetros laboratoriais associadas ao tratamento com 15 mg e 30 mg de upadacitinib.

Nos estudos de indução controlados por placebo até 8 semanas, ocorreram diminuições nas contagens de linfócitos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  células/l, em pelo menos uma medição, em 2,0% e 0,8% dos doentes nos grupos com upadacitinib 45 mg e com placebo, respetivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, até 52 semanas, ocorreram diminuições nas contagens de linfócitos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  células/l, em pelo menos uma medição, em 1,6%, 0,8% e 0,8% dos doentes nos grupos com upadacitinib 15 mg, 30 mg e com placebo, respetivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a  $ALC < 0,5 \times 10^9$  células/l (ver secção 4.2). Não foram observadas alterações médias significativas na contagem de linfócitos durante o tratamento com upadacitinib ao longo do tempo.

Foram observadas elevações nos parâmetros lipídicos às 8 semanas de tratamento com upadacitinib 45 mg e permaneceram geralmente estáveis no tratamento a longo prazo com upadacitinib 15 mg e 30 mg. Entre os doentes nos estudos de indução controlados por placebo com valores iniciais inferiores aos limites especificados, foram observadas as seguintes frequências de doentes que apresentaram valores superiores aos limites especificados, em pelo menos uma ocasião, durante 8 semanas (incluindo doentes que apresentaram um valor elevado isolado):

- Colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, nos grupos que receberam upadacitinib 45 mg e placebo, respetivamente
- Colesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, nos grupos que receberam upadacitinib 45 mg e placebo, respetivamente
- Colesterol HDL  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, nos grupos que receberam upadacitinib 45 mg e placebo, respetivamente
- Triglicéridos  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% nos grupos que receberam upadacitinib 45 mg e placebo, respetivamente

### Doença de Crohn

Em termos globais, o perfil de segurança observado em doentes com doença de Crohn tratados com upadacitinib foi consistente com o perfil de segurança conhecido do upadacitinib.

### *Infeções graves*

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infeção grave ao longo de 12 semanas no grupo com upadacitinib 45 mg e no grupo que recebeu placebo foi de 1,9% e 1,7%, respetivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infeção grave ao longo de 52 semanas nos grupos de upadacitinib 15 mg e 30 mg foi de 3,2% e 5,7%, respetivamente, em comparação com 4,5% no grupo que recebeu placebo. A taxa de infeções graves a longo prazo nos grupos de upadacitinib 15 mg e 30 mg, nos doentes que responderam a upadacitinib 45 mg como tratamento de indução, foi de 5,1 e 7,3 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente. As infeções graves mais frequentemente notificadas nos estudos de indução e de manutenção foram infeções gastrointestinais.

### *Perfurações gastrointestinais*

Durante o período controlado por placebo nos ensaios clínicos de Fase 3 de indução, foi notificada perfuração gastrointestinal em 1 doente (0,1%) tratado com upadacitinib 45 mg e em nenhum doente que recebeu placebo, ao longo das 12 semanas. De todos os doentes tratados com upadacitinib 45 mg (n=938) nos estudos de indução, foi notificada perfuração gastrointestinal em 4 doentes (0,4%).

No período a longo prazo controlado por placebo, foi notificada perfuração gastrointestinal em 1 doente em cada grupo que recebeu placebo (0,7 por 100 doentes-ano), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 doentes-ano) e upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 doentes-ano). De todos os doentes tratados com

upadacitinib 30 mg como tratamento de resgate (n=336), foi notificada perfuração gastrointestinal em 3 doentes (0,8 por 100 doentes-ano) durante o tratamento de longo prazo.

### *Anomalias laboratoriais*

Nos estudos clínicos de indução e de manutenção, as alterações laboratoriais no aumento da ALT e/ou aumento da AST ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ), nos valores de CPK ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), na neutropenia (ANC  $< 1 \times 10^9$  células/l) e nos parâmetros lipídicos, associadas ao tratamento com upadacitinib foram, de uma forma geral, semelhantes ao que foi observado nos estudos clínicos de doença reumática, dermatite atópica e colite ulcerosa. Foram observadas alterações dependentes da dose nestes parâmetros laboratoriais associadas ao tratamento com 15 mg e 30 mg de upadacitinib.

Nos estudos de indução controlados por placebo até 12 semanas, ocorreram diminuições na contagem de linfócitos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  células/l, em pelo menos uma medição, em 2,2% e 2,0% dos doentes nos grupos com upadacitinib 45 mg e com placebo, respetivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, até 52 semanas, ocorreram diminuições na contagem de linfócitos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  células/l, em pelo menos uma medição, em 4,6%, 5,2% e 1,8% dos doentes nos grupos com upadacitinib 15 mg, 30 mg e com placebo, respetivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a uma ALC  $< 0,5 \times 10^9$  células/l (ver secção 4.2). Não foram observadas alterações médias significativas na contagem de linfócitos durante o tratamento com upadacitinib ao longo do tempo.

Nos estudos de indução controlados por placebo até 12 semanas, ocorreram diminuições na concentração da hemoglobina para menos de 8 g/dl, em pelo menos uma medição, em 2,7% e 1,4% dos doentes nos grupos com upadacitinib 45 mg e com placebo, respetivamente. No estudo de manutenção controlado com placebo, até 52 semanas, ocorreram diminuições na concentração da hemoglobina para menos de 8 g/dl, em pelo menos uma medição, em 1,4%, 4,4% e 2,8% dos doentes nos grupos com upadacitinib 15 mg, 30 mg e com placebo, respetivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a uma Hb  $< 8$  g/dl (ver secção 4.2). Não foram observadas alterações médias significativas na concentração da hemoglobina durante o tratamento com upadacitinib ao longo do tempo.

### Idosos

Com base em dados limitados em doentes com dermatite atópica e com idade igual ou superior a 65 anos, observou-se uma taxa mais elevada de reações adversas em geral, com a dose de upadacitinib 30 mg em comparação com a dose de 15 mg.

Com base em dados limitados em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn e com idade igual ou superior a 65 anos, observou-se uma taxa mais elevada de reações adversas em geral com a dose de upadacitinib 30 mg em comparação com a dose de 15 mg no tratamento de manutenção (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Nos estudos de Fase 3, foram tratados, no total, 343 adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos de idade com dermatite atópica, dos quais 167 foram expostos à dose de 15 mg. O perfil de segurança de upadacitinib 15 mg em adolescentes foi semelhante ao dos adultos. A segurança e eficácia da dose de 30 mg em adolescentes ainda estão a ser investigadas.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, upadacitinib foi administrado até doses equivalentes na AUC diária a 60 mg em libertação prolongada, uma vez por dia. As reações adversas foram comparáveis às observadas com doses inferiores e não foram identificadas toxicidades específicas. Aproximadamente 90 % de upadacitinib na circulação sistémica é eliminado nas 24 horas após a administração da dose (com base no intervalo de doses avaliadas em estudos clínicos). Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas. Os doentes que desenvolvam reações adversas devem receber tratamento adequado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA44

#### Mecanismo de ação

Upadacitinib é um inibidor seletivo e reversível da Janus cinase (JAK). As JAK são enzimas intracelulares que transmitem os sinais de citocina ou fator de crescimento envolvidos numa vasta gama de processos celulares, incluindo respostas inflamatórias, hematopoiese, e vigilância imunitária. A família de enzimas JAK contém quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que funcionam em pares para fosforilar e ativar os transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT). Esta fosforilação, por sua vez, faz a modulação da expressão genética e da função celular. A JAK1 é importante nos sinais da citocina inflamatória, ao passo que a JAK2 é importante para a maturação dos glóbulos vermelhos, e os sinais da JAK3 contribuem para a vigilância imunitária e a função dos linfócitos.

Em ensaios de células humanas, upadacitinib inibe, preferencialmente, a sinalização de JAK1 ou JAK1/3, com seletividade funcional em relação aos recetores de citocina que sinalizam por pares de JAK2. A dermatite atópica é potenciada por citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- $\gamma$ ) que transduzem sinais através da via JAK1. A inibição de JAK1 com upadacitinib reduz a sinalização de muitos mediadores que induzem os sinais e sintomas da dermatite atópica, como lesões eczematosas da pele e prurido. As citocinas pró-inflamatórias (principalmente, IL-6, IL-7, IL-15 e IFN- $\gamma$ ) transduzem sinais através da via JAK1 e estão envolvidas na patologia da doença inflamatória intestinal. A inibição da JAK1 com upadacitinib modula a sinalização das citocinas dependentes de JAK subjacentes à carga inflamatória e aos sinais e sintomas da doença inflamatória intestinal.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Inibição da fosforilação do STAT3 induzida pela IL-6 e do STAT5 induzida pela IL-7*

Em voluntários saudáveis, a administração de upadacitinib (formulação de libertação imediata) resultou numa inibição proporcional à dose e à concentração da fosforilação do STAT3 induzida pela IL-6 (JAK1/JAK2) e do STAT5 induzida pela IL-7 (JAK1/JAK3) no sangue total. A inibição máxima foi observada 1 hora após a dosagem, que regressou praticamente aos níveis iniciais no final do intervalo de dosagem.

##### *Linfócitos*

Em doentes com artrite reumatóide, o tratamento com upadacitinib foi associado a um aumento ligeiro e transiente da ALC média desde o início até à semana 36, tendo gradualmente regressado, ou quase, aos níveis iniciais com a continuação do tratamento.

##### *PCR-hs*

Em doentes com artrite reumatóide, o tratamento com upadacitinib foi associado a redução, relativamente à avaliação inicial, nos níveis médios de PCR-hs logo à semana 1, que se mantiveram com a continuação do tratamento.

#### *Estudos de vacinas*

A influência de upadacitinib na resposta imunitária após a administração da vacina de glicoproteína E do herpes zoster recombinante com adjuvante foi avaliada em 93 doentes com artrite reumatóide em tratamento estável com upadacitinib 15 mg. 98% dos doentes faziam concomitantemente metotrexato. 49% dos doentes faziam corticosteroides orais na avaliação inicial. O objetivo primário foi a proporção de doentes com uma resposta imunitária satisfatória definida como aumento  $\geq 4$  vezes na concentração pré-vacinação dos níveis de anti-glicoproteína E à semana 16 (4 semanas após a segunda dose de vacinação). A vacinação de doentes tratados com upadacitinib 15 mg resultou numa resposta imunitária satisfatória em 79/90 (88% [IC 95%: 81,0; 94,5]) dos doentes à semana 16.

A influência de upadacitinib na resposta imunitária após a administração da vacina pneumocócica polissacárida conjugada inactivada (13-valente, adsorvida) foi avaliada em 111 doentes com artrite reumatóide em tratamento estável com upadacitinib 15 mg (n=87) ou 30 mg (n=24). 97% dos doentes (n=108) faziam concomitantemente metotrexato. O objetivo primário foi a proporção de doentes com resposta imunitária satisfatória definida como aumento  $\geq 2$  vezes na concentração de anticorpos desde o início até à semana 4 para pelo menos 6 dos 12 antigénios pneumocócicos (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F). Os resultados à semana 4 demonstraram uma resposta imunitária satisfatória em 67,5% (IC 95%: 57,4; 77,5) e 56,5% (IC 95%: 36,3; 76,8) dos doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, respectivamente.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Artrite reumatóide*

A eficácia e segurança da administração de upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, foi avaliada em cinco estudos de Fase 3 multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, em doentes com artrite reumatóide ativa moderada a grave e que cumprem os critérios de classificação ACR/EULAR 2010 (ver Tabela 4). Foram elegíveis para participar doentes com idade igual ou superior a 18 anos. Foi necessária, na avaliação inicial, a presença de pelo menos 6 articulações dolorosas e 6 articulações tumefactas e a evidência de inflamação sistémica baseada num aumento de PCR-hs. Quatro estudos incluíram extensões a longo prazo até 5 anos, e um estudo (SELECT-COMPARE) incluiu uma extensão a longo prazo até 10 anos.

A análise primária para cada um destes estudos incluiu todos os indivíduos aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose de upadacitinib ou placebo e, para os objetivos categóricos, foi utilizada a imputação de não respondedor.

Ao longo dos estudos de Fase 3, a eficácia observada com a administração de upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, foi na generalidade semelhante à observada com a administração de upadacitinib 30 mg, uma vez por dia.

#### **Tabela 4 Resumo dos ensaios clínicos**

<b>Nome do estudo</b>	<b>População (n)</b>	<b>Braços de tratamento</b>	<b>Principais objetivos</b>
SELECT-EARLY	Sem tratamento prévio com MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo primário: remissão clínica (DAS28-PCR) à semana 24</li> <li>• Baixa atividade de doença (DAS28-PCR)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Progressão radiográfica (mTSS)</li> <li>• Função física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo primário: baixa atividade de doença (DAS28-PCR) à semana 14</li> <li>• Remissão clínica (DAS28-PCR)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Função física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Rigidez matinal</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamento concomitante com csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo primário: baixa atividade de doença (DAS28-PCR) à semana 12</li> <li>• Remissão clínica (DAS28-PCR)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Função física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Baixa atividade de doença (CDAI)</li> <li>• Rigidez matinal</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Tratamento concomitante com MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo primário: remissão clínica (DAS28-PCR) à semana 12</li> <li>• Baixa atividade de doença (DAS28-PCR)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Baixa atividade de doença (DAS28-PCR) vs. adalimumab</li> <li>• Progressão radiográfica (mTSS)</li> <li>• Função física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Baixa atividade de doença (CDAI)</li> <li>• Rigidez matinal</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamento concomitante com csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo primário: baixa atividade de doença (DAS28-PCR) à semana 12</li> <li>• ACR20</li> <li>• Função física (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

Nome do estudo	População (n)	Braços de tratamento	Principais objetivos
<p>Abreviaturas: ACR20 (ou 50) = melhoria <math>\geq 20\%</math> (ou <math>\geq 50\%</math>) no índice do <i>American College of Rheumatology</i>; bDMARD = fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) biológico; PCR = Proteína C-reativa; DAS28 = Índice de atividade da doença com 28 articulações; mTSS = Índice de Sharp Total modificado; csDMARD = fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) convencional sintético; HAQ-DI = Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade; SF-36 PCS = Resumo do Componente Físico do Questionário do Estado de Saúde (SF-36); CDAI = <i>Clinical Disease Activity Index</i>; FACIT-F = resultado do <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>; IR = responder inadequado; MTX = metotrexato; n = número aleatorizado</p> <p><sup>a</sup> Doentes sem tratamento prévio com MTX ou que não receberam mais de 3 doses semanais de MTX</p> <p><sup>b</sup> Doentes que tiveram uma resposta inadequada a MTX</p> <p><sup>c</sup> Doentes que tiveram uma resposta inadequada a csDMARDs; foram elegíveis doentes com exposição anterior a, no máximo, um bDMARD (até 20% do número total de doentes) caso tivessem tido exposição limitada (&lt;3 meses) ou tivessem descontinuado o bDMARD devido a intolerância</p> <p><sup>d</sup> Doentes que tiveram uma resposta inadequada a MTX; foram elegíveis doentes com exposição anterior a, no máximo, um bDMARD (exceto adalimumab) (até 20% do número total de doentes) caso tivessem tido exposição limitada (&lt;3 meses) ou tivessem descontinuado o bDMARD devido a intolerância</p> <p><sup>e</sup> Doentes que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a, pelo menos, um bDMARD</p>			

### Resposta clínica

#### *Remissão e baixa atividade de doença*

Nos estudos, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg alcançou uma baixa atividade de doença (DAS28-PCR  $\leq 3,2$ ) e remissão clínica (DAS28-PCR  $< 2,6$ ) comparativamente a placebo, MTX, ou adalimumab (Tabela 5). Comparativamente a adalimumab, foram alcançadas respostas significativamente superiores de baixa atividade de doença à semana 12 no estudo SELECT-COMPARE. No global, taxas de baixa atividade de doença e de remissão clínica foram consistentes para todas as populações de doentes, com ou sem MTX. Aos 3 anos, 297/651 (45,6%) e 111/327 (33,9%) doentes permaneceram no tratamento inicialmente aleatorizado com upadacitinib 15 mg ou adalimumab, respectivamente, em SELECT-COMPARE, e 216/317 (68,1%) e 149/315 (47,3%) doentes permaneceram no tratamento inicialmente aleatorizado com upadacitinib 15 mg ou com MTX em monoterapia, respectivamente, em SELECT-EARLY. Nos doentes que permaneceram no seu tratamento inicialmente alocado, a baixa atividade de doença e a remissão clínica foram mantidas ao longo de 3 anos.

#### *Resposta ACR*

Em todos os estudos, um maior número de doentes tratados com upadacitinib 15 mg alcançou respostas ACR20, ACR50 e ACR70 à semana 12, em comparação com placebo, MTX ou adalimumab (Tabela 5). O tempo até ao início da eficácia foi rápido nas várias medições, com respostas superiores verificadas logo na semana 1 para ACR20. Foram observadas taxas de respostas duráveis (com ou sem MTX), com respostas ACR20/50/70 mantidas ao longo de 3 anos nos doentes que permaneceram no seu tratamento inicialmente alocado.

O tratamento com upadacitinib 15 mg, em monoterapia ou em combinação com csDMARDs, resultou em melhorias nos componentes individuais da resposta ACR, incluindo contagens de articulações dolorosas e tumefactas, avaliação global do doente e do médico, HAQ-DI, avaliação de dor e PCR-hs.

**Tabela 5 Resposta e remissão**

Estudo	SELECT EARLY Sem MTX prévio		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40	PBO	UPA 15 mg



Estudo	SELECT EARLY Sem MTX prévio		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
									mg		
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
<b>LDA DAS28-PCR ≤3,2 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>RC DAS28-PCR &lt;2,6 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% de doentes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		

Abreviaturas: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhoria ≥20% (ou ≥50% ou ≥70%) no índice do *American College of Rheumatology*; ADA = adalimumab; CDAI = *Clinical Disease Activity Index*; RC = Remissão clínica; PCR = Proteína C-Reativa; DAS28 = Índice de atividade da doença com 28 articulações; IR = respondedor inadequado; LDA = Baixa atividade de doença; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>c</sup> SELECT-EARLY

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE

<sup>e</sup> comparação de multiplicidade controlada p≤0,001 upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>f</sup> comparação de multiplicidade controlada p≤0,01 upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>g</sup> comparação nominal p≤0,001 upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>h</sup> comparação nominal p≤0,001 upadacitinib vs. adalimumab

<sup>i</sup> comparação nominal p≤0,01 upadacitinib vs. adalimumab

<sup>j</sup> comparação nominal p<0,05 upadacitinib vs. adalimumab

<sup>k</sup> comparação nominal p≤0,01 upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>l</sup> comparação nominal p<0,05 upadacitinib vs. MTX

Nota: Os dados à semana 48 resultam de análises a conjuntos de Análise Completa (FAS) por grupo aleatorizado, utilizando a Imputação de Não Responder

### Resposta radiográfica

A inibição da progressão do dano estrutural da articulação foi avaliada utilizando o Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e os respetivos componentes, o índice de erosão e o índice de diminuição da interlinha articular, às semanas 24/26 e à semana 48 em SELECT-EARLY e SELECT-COMPARE.

O tratamento com upadacitinib 15 mg resultou numa inibição significativamente superior da progressão do dano estrutural da articulação comparativamente a placebo em combinação com MTX no estudo SELECT-COMPARE e em monoterapia comparativamente ao MTX no estudo SELECT-EARLY (Tabela 6). As análises aos índices de erosão e diminuição da interlinha articular foram consistentes com os valores globais. A proporção de doentes sem progressão radiográfica (alteração mTSS  $\leq 0$ ) foi significativamente superior com upadacitinib 15 mg nos dois estudos. A inibição da progressão do dano estrutural da articulação foi mantida até à semana 96 em ambos os estudos, nos doentes que permaneceram no seu tratamento inicialmente alocado com upadacitinib 15 mg (com base nos resultados disponíveis de 327 doentes no estudo SELECT-COMPARE e 238 doentes no estudo SELECT-EARLY).

**Tabela 6 Alterações radiográficas**

Estudo	SELECT EARLY Sem MTX prévio		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Índice de Sharp Total modificado, alteração média desde a avaliação inicial</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
Semana 48	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Proporção de doentes sem progressão radiográfica<sup>d</sup></b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Semana 48	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Abreviaturas: ADA = adalimumab; IR = respondedor inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
<sup>a</sup> Todos os dados referentes a placebo à semana 48 foram obtidos por extrapolação linear					
<sup>b</sup> SELECT-EARLY					
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE					
<sup>d</sup> Sem progressão definida como alteração mTSS $\leq 0$					
<sup>e</sup> comparação nominal $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo ou MTX					
<sup>f</sup> comparação de multiplicidade controlada $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo ou MTX					
<sup>g</sup> comparação de multiplicidade controlada $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo ou MTX					

### Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

O tratamento com upadacitinib 15 mg, em monoterapia ou em combinação com csDMARDs, resultou numa melhoria significativamente superior da função física, medida pelo HAQ-DI, em relação a todos os comparadores (ver Tabela 7). A melhoria no HAQ-DI foi mantida ao longo de 3 anos nos doentes que permaneceram no seu tratamento inicialmente alocado com upadacitinib 15 mg, com base nos resultados disponíveis dos estudos SELECT-COMPARE e SELECT-EARLY.

**Tabela 7 Alteração média desde a avaliação inicial no HAQ-DI<sup>a,b</sup>**

Estudo	SELECT EARLY Sem MTX prévio	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
--------	-----------------------------------	-----------------------	---------------------------	--------------------------	-------------------------

Grupo de tratamento	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Avaliação inicial, média	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Semana 12 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Semana 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

Abreviaturas: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade; IR = respondedor inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Os dados apresentados são a média

<sup>b</sup> Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade: 0=melhor, 3=pior; 20 perguntas; 8 categorias: vestir e pentear, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, segurar e atividades.

<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> comparação de multiplicidade controlada  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>h</sup> comparação nominal  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo ou MTX

<sup>i</sup> comparação nominal  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. Adalimumab

Nos estudos SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT e SELECT-COMPARE, o tratamento com upadacitinib 15 mg resultou numa melhoria significativamente superior na duração média da rigidez matinal das articulações, comparativamente a placebo ou MTX.

Nos estudos clínicos, os doentes tratados com upadacitinib notificaram melhorias significativas na qualidade de vida notificada pelo doente, conforme avaliação do Resumo do Componente Físico do Questionário do Estado de Saúde SF-36, comparativamente a placebo e MTX. Adicionalmente, os doentes tratados com upadacitinib melhorias significativas na fadiga, conforme avaliação do resultado do FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), em comparação com placebo.

### Artrite psoriática

A eficácia e segurança da administração de upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, foi avaliada em dois estudos de Fase 3 multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes com idade igual ou superior a 18 anos com artrite psoriática ativa moderada a grave. Todos os doentes tinham artrite psoriática ativa há pelo menos 6 meses, com base nos Critérios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), no mínimo 3 articulações dolorosas e no mínimo 3 articulações tumefactas, e psoríase em placas ativa ou historial de psoríase em placas. Para ambos os estudos, o objetivo primário foi a proporção de doentes que alcançavam uma resposta ACR20 à semana 12.

O SELECT-PsA 1 foi um ensaio de 24 semanas em 1705 doentes que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD convencional (csDMARD). Na avaliação inicial, 1393 (82%) dos doentes estavam em tratamento com pelo menos um DMARD convencional concomitante; 1084 (64%) dos doentes receberam apenas MTX concomitante; e 311 (18%) dos doentes estavam em monoterapia. Os doentes receberam upadacitinib 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, adalimumab ou placebo. À semana 24, todos os doentes aleatorizados para placebo passaram a fazer upadacitinib 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, em ocultação. O SELECT-PsA 1 incluiu uma extensão a longo prazo até 5 anos.

O SELECT-PsA 2 foi um ensaio de 24 semanas em 642 doentes que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD biológico. Na avaliação inicial, 296 (46%) dos doentes

estavam em tratamento com pelo menos um DMARD convencional concomitante; 222 (35%) dos doentes receberam apenas MTX concomitante; e 345 (54%) dos doentes estavam em monoterapia. Os doentes receberam upadacitinib 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, ou placebo. À semana 24, todos os doentes aleatorizados para placebo passaram a fazer upadacitinib 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, em ocultação. O SELECT-PsA 2 incluiu uma extensão a longo prazo até 3 anos.

### Resposta clínica

Em ambos os estudos, uma maior proporção de doentes tratados com upadacitinib 15 mg, estatisticamente significativa, alcançou uma resposta ACR20 em comparação com placebo à semana 12 (Tabela 8). O tempo até ao início da eficácia foi rápido nas várias medições, com respostas superiores verificadas logo na semana 2 para ACR20.

O tratamento com upadacitinib 15 mg resultou em melhorias nos componentes individuais da resposta ACR, incluindo contagens de articulações dolorosas e tumefactas, avaliação global do doente e do médico, HAQ-DI, avaliação de dor e PCR-hs, em comparação com placebo.

No SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg alcançou não inferioridade em comparação com adalimumab na proporção de doentes que alcançaram uma resposta ACR20 à semana 12; no entanto, não foi possível demonstrar a superioridade *versus* adalimumab.

Em ambos os estudos, foram observadas respostas consistentes em monoterapia ou em combinação com metotrexato para os objetivos primários e secundários principais.

A eficácia de upadacitinib 15 mg foi demonstrada independentemente dos subgrupos avaliados, incluindo IMC na avaliação inicial, PCR-hs na avaliação inicial e número de DMARDs convencionais ( $\leq 1$  ou  $>1$ ).

**Tabela 8 Resposta clínica no SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2**

Estudo	SELECT-PsA 1 csDMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % de doentes (IC 95%)</b>					
Semana 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Diferença para o placebo (IC 95%)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24; 42) <sup>d,e</sup>	
Semana 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Semana 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
<b>ACR50, % de doentes (IC 95%)</b>					
Semana 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Semana 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Semana 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
<b>ACR70, % de doentes (IC 95%)</b>					
Semana 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Semana 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
Semana 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
<b>MDA, % de doentes (IC 95%)</b>					
Semana 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Semana 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
Semana 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Resolução de entesite (LEI = 0), % de doentes (IC 95%)<sup>a</sup></b>					

Estudo	SELECT-PsA 1 csDMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	Semana 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)
Semana 24	32 (27; 39)	54 (48; 60) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Semana 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
<b>Resolução de dactilite (LDI = 0), % de doentes (IC 95%)<sup>b</sup></b>					
Semana 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Semana 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Semana 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
<b>PASI75, % de doentes (IC 95%)<sup>c</sup></b>					
Semana 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
Semana 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Semana 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
<b>PASI90, % de doentes (IC 95%)<sup>c</sup></b>					
Semana 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Semana 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Semana 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Abreviaturas: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhoria <math>\geq 20\%</math> (ou <math>\geq 50\%</math> ou <math>\geq 70\%</math>) no índice do <i>American College of Rheumatology</i>; ADA = adalimumab; bDMARD = fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) biológico; IR = respondedor inadequado; MDA = atividade mínima da doença; PASI75 (ou 90) = melhoria <math>\geq 75\%</math> (ou <math>\geq 90\%</math>) na pontuação do <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>Os doentes que descontinuaram o tratamento aleatorizado ou que tinham dados em falta na semana de avaliação foram considerados não respondedores nas análises. Para MDA, resolução de entesite e resolução de dactilite à semana 24/56, os indivíduos resgatados à semana 16 foram considerados não respondedores nas análises.</p> <p><sup>a</sup> Nos doentes com entesite na avaliação inicial (n = 241, 270 e 265, respetivamente, para SELECT-PsA 1 e n = 144 e 133, respetivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>b</sup> Nos doentes com dactilite na avaliação inicial (n = 126, 136 e 127, respetivamente, para SELECT-PsA 1 e n = 64 e 55, respetivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>c</sup> Nos doentes com psoríase com uma ASC <math>\geq 3\%</math> na avaliação inicial (n = 211, 214 e 211, respetivamente, para SELECT-PsA 1 e n = 131 e 130, respetivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>d</sup> objetivo primário</p> <p><sup>e</sup> comparação de multiplicidade controlada <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>f</sup> comparação de multiplicidade controlada <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. adalimumab (teste de não inferioridade)</p>					

### Resposta radiográfica

No SELECT-PsA 1, a inibição da progressão do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a alteração desde a avaliação inicial no Índice de Sharp Total modificado (mTSS) e nos respetivos componentes, o índice de erosão e o índice de diminuição da interlinha articular, à semana 24.

O tratamento com upadacitinib 15 mg resultou numa inibição superior, estatisticamente significativa, da progressão do dano estrutural da articulação comparado com placebo à semana 24 (Tabela 9). Os índices de erosão e diminuição da interlinha articular foram consistentes com os valores globais. A proporção de doentes sem progressão radiográfica (alteração mTSS  $\leq 0,5$ ) foi superior com upadacitinib 15 mg comparado com placebo à semana 24.

**Tabela 9 Alterações radiográficas no SELECT-PsA 1**

Grupo de tratamento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Índice de Sharp Total modificado, alteração média desde a avaliação inicial (IC 95%)</b>			
Semana 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
Semana 56 <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Proporção de doentes sem progressão radiográfica<sup>b</sup>, % (IC 95%)</b>			
Semana 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Semana 56 <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Abreviaturas: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> Todos os dados referentes a placebo à semana 56 foram obtidos por extrapolação linear			
<sup>b</sup> Sem progressão definida como alteração mTSS ≤0,5			
<sup>c</sup> comparação de multiplicidade controlada p≤0,001 upadacitinib vs. placebo			

*Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde*

No SELECT-PsA 1, os doentes tratados com upadacitinib 15 mg mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na função física relativamente à avaliação inicial, medida pelo HAQ-DI, à semana 12 (-0,42 [IC 95%: -0,47; -0,37]), em comparação com placebo (-0,14 [IC 95%: 0,18; -0,09]); a melhoria em doentes tratados com adalimumab foi de -0,34 (IC 95%: -0,38; -0,29). No SELECT-PsA 2, os doentes tratados com upadacitinib 15 mg mostraram uma melhoria estatisticamente significativa no HAQ-DI relativamente à avaliação inicial à semana 12 (-0,30 [IC 95%: -0,37; -0,24]), em comparação com placebo (-0,10 [IC 95%: -0,16; -0,03]). A melhoria na função física foi mantida até à semana 56 em ambos os estudos.

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelo SF-36v2. Em ambos os estudos, os doentes a receber upadacitinib 15 mg apresentaram uma melhoria superior, estatisticamente significativa, na pontuação do Resumo do Componente Físico relativamente à avaliação inicial, em comparação com placebo à semana 12. As melhorias relativamente à avaliação inicial foram mantidas até à semana 56 em ambos os estudos.

Os doentes a receber upadacitinib 15 mg apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa na fadiga relativamente à avaliação inicial, medida pelo resultado do FACIT-F, à semana 12 em comparação com placebo em ambos os estudos. As melhorias relativamente à avaliação inicial foram mantidas até à semana 56 em ambos os estudos.

Na avaliação inicial, foi notificada artrite psoriática com envolvimento axial em 31% e 34% dos doentes no SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2, respetivamente. Os doentes com artrite psoriática com envolvimento axial tratados com upadacitinib 15 mg mostraram melhorias relativamente à avaliação inicial nos resultados do *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) em comparação com placebo à semana 24. As melhorias relativamente à avaliação inicial foram mantidas até à semana 56 em ambos os estudos.

*Espondilartrite axial*

*Espondilartrite axial não-radiográfica*

A eficácia e segurança da administração de upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com idade igual ou superior a 18 anos com espondilartrite axial não-radiográfica ativa. O estudo SELECT-AXIS 2 (EAX-nr) foi um ensaio de 52 semanas, controlado com placebo, em 314 doentes com espondilartrite axial não-radiográfica ativa com uma resposta inadequada a, pelo menos, dois AINEs ou intolerância ou contra-indicação a AINEs. Os doentes tinham de apresentar sinais objetivos de

inflamação, evidenciados pelo aumento da proteína C-reativa (PCR) (definida como > limite superior da normalidade) e/ou sacroileíte na imagiologia de ressonância magnética (IRM), e ausência de evidência radiográfica definitiva de danos estruturais nas articulações sacroilíacas. Os doentes apresentavam doença ativa conforme definido por uma pontuação do *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)  $\geq 4$  e uma pontuação do *Patient's Assessment of Total Back Pain*  $\geq 4$ , com base numa Escala de Classificação Numérica (NRS) de 0 – 10 nas consultas de Rastreo e de Avaliação Inicial. Na avaliação inicial, os doentes tinham sintomas de espondilartrite axial não-radiográfica em média há 9,1 anos e 29,1% dos doentes faziam tratamento concomitante com um csDMARD. 32,9% dos doentes tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica com bDMARD. Os doentes receberam upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, ou placebo. À semana 52, todos os doentes aleatorizados para placebo foram mudados para upadacitinib 15 mg, uma vez por dia. O objetivo primário foi a proporção de doentes que alcançou uma resposta *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40* (ASAS40) à semana 14. O estudo incluiu uma extensão a longo prazo até 2 anos. Neste momento, apenas estão disponíveis e apresentados os dados da eficácia até à semana 14.

### Resposta clínica

No SELECT-AXIS 2 (EAX-nr), uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg alcançou uma resposta ASAS40 em comparação com placebo à semana 14 (Tabela 10). Foi observada uma diferença numérica entre os grupos de tratamento em todos os momentos de recolha de dados entre a semana 2 e a semana 14.

O tratamento com upadacitinib 15 mg resultou em melhorias nos componentes ASAS individuais (avaliação global do doente sobre a atividade da doença, avaliação da dor total da coluna, inflamação e função) e noutras medidas de atividade da doença, incluindo PCR-hs, em comparação com o placebo à semana 14.

A eficácia de upadacitinib 15 mg foi demonstrada nos diversos subgrupos, incluindo género, IMC na avaliação inicial, duração dos sintomas de espondilartrite axial não-radiográfica, PCR-hs na avaliação inicial, sacroileíte na IRM e terapêutica anterior com bDMARDs.

**Tabela 10 Resposta clínica no SELECT-AXIS 2 (EAX-nr)**

Grupo de tratamento	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % de doentes (IC 95%)<sup>a</sup></b>		
Semana 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Diferença para o placebo (IC 95%)	22,2 (12,1; 32,3) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, % de doentes (IC 95%)<sup>a</sup></b>		
Semana 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>
<b>Remissão parcial ASAS, % de doentes (IC 95%)</b>		
Semana 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % de doentes (IC 95%)</b>		
Semana 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
<b>Alteração relativamente à avaliação inicial no ASDAS-PCR (IC 95%)</b>		
Semana 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup>
<b>Doença inativa ASDAS, % de doentes (IC 95%)</b>		
Semana 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) <sup>c</sup>
<b>Baixa atividade de doença ASDAS, % de doentes (IC 95%)</b>		
Semana 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
Abreviaturas: ASAS20 (ou ASAS40) = melhoria $\geq 20\%$ (ou $\geq 40\%$ ) na resposta <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> ; ASDAS-PCR = <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein</i> ; BASDAI = <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ; PBO = placebo; UPA = upadacitinib		
<sup>a</sup> Uma resposta ASAS20 (ASAS40) é definida como uma melhoria $\geq 20\%$ ( $\geq 40\%$ ) e uma melhoria absoluta desde a avaliação inicial $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) unidade(s) (intervalo 0 a 10) em $\geq 3$ de		

4 domínios (Avaliação global do doente, Dor total da coluna, Função, e Inflamação), e sem agravamento no domínio potencial remanescente (definido como agravamento  $\geq 20\%$  e  $\geq 1$  unidade para ASAS20 ou definido como agravamento de  $>0$  unidades para ASAS40).

<sup>b</sup> comparação de multiplicidade controlada  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo

<sup>c</sup> comparação de multiplicidade controlada  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo

Para objetivos binários, os resultados baseiam-se na análise de imputação de não respondedor em conjunto com a imputação múltipla. Para objetivos contínuos, os resultados baseiam-se na alteração da média dos mínimos quadrados desde a avaliação inicial, utilizando modelos mistos para a análise de medidas repetidas.

### *Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde*

Os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram uma melhoria significativa na função física desde a avaliação inicial em comparação com o placebo, de acordo com a avaliação BASFI, à semana 14.

Os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na dor total da coluna e dor noturna da coluna em comparação com o placebo à semana 14.

Os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde e na saúde global de acordo com a avaliação ASQoL e do Índice de Saúde ASAS, respetivamente, em comparação com o placebo à semana 14.

### *Medição objetiva da inflamação*

Os sinais de inflamação foram avaliados por IRM e expressos como alteração na pontuação *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC) para as articulações sacroilíacas relativamente à avaliação inicial. À semana 14, observou-se uma melhoria significativa nos sinais inflamatórios das articulações sacroilíacas nos doentes tratados com upadacitinib 15 mg em comparação com o placebo.

### *Espondilite anquilosante (EA, espondilartrite axial radiográfica)*

A eficácia e segurança da administração de upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes com idade igual ou superior a 18 anos com espondilite anquilosante ativa, com base no resultado do *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)  $\geq 4$ , e pontuação no *Patient's Assessment of Total Back Pain*  $\geq 4$ . Os dois estudos incluíram uma extensão a longo prazo até 2 anos.

O SELECT-AXIS 1 foi um ensaio de 14 semanas, controlado com placebo, em 187 doentes com espondilite anquilosante com uma resposta inadequada a, pelo menos, dois AINEs ou intolerância ou contraindicação a AINEs e sem exposição prévia a DMARDs biológicos. Na avaliação inicial, os doentes tinham sintomas de espondilite anquilosante, em média, há 14,4 anos e aproximadamente 16% dos doentes fazia tratamento concomitante com um csDMARD. Os doentes receberam upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, ou placebo. À semana 14, todos os doentes aleatorizados para placebo foram mudados para upadacitinib 15 mg, uma vez por dia. O objetivo primário foi a proporção de doentes que alcançou uma resposta *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40* (ASAS40) à semana 14.

O SELECT-AXIS 2 (EA) foi um ensaio de 14 semanas, controlado com placebo, em 420 doentes com espondilite anquilosante com exposição prévia a bDMARDs (77,4% apresentaram falta de eficácia com um inibidor do TNF ou inibidor da interleucina-17 (IL-17i); 30,2% apresentaram intolerância; 12,9% tinham exposição prévia, mas sem falta de eficácia, a dois bDMARDs). Na avaliação inicial, os doentes tinham sintomas de espondilite anquilosante em média há 12,8 anos e aproximadamente 31% dos doentes faziam tratamento concomitante com um csDMARD. Os doentes receberam upadacitinib 15 mg, uma vez por dia, ou placebo. À semana 14, todos os doentes aleatorizados para placebo foram mudados para upadacitinib 15 mg, uma vez por dia. O objetivo primário foi a proporção de doentes



que alcançou uma resposta *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40* (ASAS40) à semana 14.

### Resposta clínica

Nos dois estudos, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg alcançou uma resposta ASAS40 em comparação com placebo à semana 14 (Tabela 11). Foi observada uma diferença numérica entre os grupos de tratamento a partir da semana 2 no SELECT-AXIS 1 e a partir da semana 4 no SELECT-AXIS 2 (EA) relativamente a ASAS40.

O tratamento com upadacitinib 15 mg resultou em melhorias nos componentes ASAS individuais (avaliação global do doente sobre a atividade da doença, avaliação da dor total da coluna, inflamação e função) e noutras medidas de atividade da doença, incluindo PCR-hs, à semana 14 em comparação com placebo.

A eficácia de upadacitinib 15 mg foi demonstrada independentemente dos subgrupos avaliados, incluindo género, IMC na avaliação inicial, duração dos sintomas de EA, PCR-hs na avaliação inicial, e utilização prévia de bDMARDs.

**Tabela 11 Resposta clínica**

Estudo	SELECT-AXIS 1 sem exposição prévia a bDMARD		SELECT-AXIS 2 (EA) Resposta inadequada a bDMARD	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Grupo de tratamento				
N	94	93	209	211
<b>ASAS40, % de doentes (IC 95%)<sup>a,b</sup></b>				
Semana 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)
Diferença para o placebo (IC 95%)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>c</sup>		26,4 (17,9; 34,9) <sup>c</sup>	
<b>ASAS20, % de doentes (IC 95%)<sup>a</sup></b>				
Semana 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>c</sup>	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) <sup>c</sup>
<b>Remissão parcial ASAS, % de doentes (IC 95%)</b>				
Semana 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % de doentes (IC 95%)</b>				
Semana 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) <sup>c</sup>
<b>Alteração relativamente à avaliação inicial no ASDAS-PCR (IC 95%)</b>				
Semana 14	-0,54 (-0,71; - 0,37)	-1,45 (-1,62; - 1,28) <sup>c</sup>	-0,49 (-0,62; - 0,37)	-1,52 (-1,64; - 1,39) <sup>c</sup>
<b>Doença inativa ASDAS, % de doentes (IC 95%)</b>				
Semana 14	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>c</sup>	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) <sup>c</sup>
<b>Baixa atividade de doença ASDAS, % de doentes (IC 95%)</b>				
Semana 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup>	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) <sup>c</sup>

Estudo	SELECT-AXIS 1 sem exposição prévia a bDMARD		SELECT-AXIS 2 (EA) Resposta inadequada a bDMARD	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
<b>Melhoria considerável ASDAS, % de doentes (IC 95%)</b>				
Semana 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) <sup>e</sup>
<p><sup>a</sup> Uma resposta ASAS20 (ASAS40) é definida como uma melhoria <math>\geq 20\%</math> (<math>\geq 40\%</math>) e uma melhoria absoluta desde a avaliação inicial <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) unidade(s) (intervalo 0 a 10) em <math>\geq 3</math> de 4 domínios (Avaliação global do doente, Dor total da coluna, Função, e Inflamação), e sem agravamento no domínio potencial remanescente (definido como agravamento <math>\geq 20\%</math> e <math>\geq 1</math> unidade para ASAS20 ou definido como agravamento de <math>&gt;0</math> unidades para ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> objetivo primário</p> <p><sup>c</sup> comparação de multiplicidade controlada <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>d</sup> comparação de multiplicidade controlada <math>p \leq 0,01</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>e</sup> comparação sem multiplicidade controlada</p> <p><sup>f</sup> análise <i>post-hoc</i> para o SELECT-AXIS 1, sem multiplicidade controlada</p> <p>Para objetivos binários, os resultados à semana 14 baseiam-se na análise de imputação de não respondedor (SELECT-AXIS 1) e na análise de imputação de não respondedor em conjunto com a imputação múltipla (SELECT-AXIS 2 [EA]). Para objetivos contínuos, os resultados à semana 14 baseiam-se na alteração da média dos mínimos quadrados desde a avaliação inicial, utilizando modelos mistos para a análise de medidas repetidas.</p>				

No SELECT-AXIS 1, a eficácia manteve-se ao longo de 2 anos, de acordo com a avaliação pelos objetivos apresentados na Tabela 11.

#### *Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde*

Nos dois estudos, os doentes tratados com upadacitinib 15 mg mostraram uma melhoria significativa na função física relativamente à avaliação inicial em comparação com placebo, medida pela alteração do *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) desde a avaliação inicial à semana 14. No SELECT-AXIS 1, a melhoria no BASFI manteve-se ao longo de 2 anos.

No SELECT-AXIS 2 (EA), os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na dor total da coluna e dor noturna da coluna em comparação com o placebo à semana 14.

No SELECT-AXIS 2 (EA), os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde e na saúde global de acordo com a avaliação ASQoL e do Índice de Saúde ASAS, respetivamente, em comparação com o placebo à semana 14.

#### *Entesite*

No SELECT-AXIS 2 (EA), os doentes com entesite pré-existente (n=310) tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na entesite, de acordo com a alteração na pontuação *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASSES) relativamente à avaliação inicial, em comparação com o placebo à semana 14.

#### *Mobilidade da coluna*

No SELECT-AXIS 2 (EA), os doentes tratados com upadacitinib 15 mg apresentaram melhorias significativas na mobilidade da coluna, de acordo com a alteração no *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI), em comparação com o placebo à semana 14.

### *Medição objetiva da inflamação*

Os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética e expressos como alteração no resultado SPARCC para a coluna relativamente à avaliação inicial. Nos dois estudos, à semana 14, observou-se uma melhoria significativa nos sinais inflamatórios da coluna nos doentes tratados com upadacitinib 15 mg em comparação com placebo. No SELECT-AXIS 1, a melhoria na inflamação de acordo a avaliação por IRM manteve-se ao longo de 2 anos.

### *Dermatite atópica*

A eficácia e segurança de upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, foi avaliada em três estudos de Fase 3 multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 e AD UP), num total de 2.584 doentes (idade igual ou superior a 12 anos). Upadacitinib foi avaliado em 344 doentes adolescentes e 2.240 doentes adultos com dermatite atópica (AD) moderada a grave inadequadamente controlada por medicamento(s) tópico(s). Na avaliação inicial, os doentes tinham de ter todos os seguintes critérios: uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (vIGA-AD)  $\geq 3$  na avaliação global da AD (eritema, induração/formação de pápulas e exsudação/formação de crostas) numa escala crescente de gravidade de 0 a 4, uma pontuação do Índice de Gravidade e Área do Eczema (EASI)  $\geq 16$  (pontuação composta que avalia a extensão e gravidade do eritema, edema/pápulas, escoriações e liquenificação em 4 zonas diferentes do corpo), um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (BSA)  $\geq 10\%$ , e uma pontuação média semanal de Pior Prurido  $\geq 4$  na Escala de Classificação Numérica (NRS).

Em todos os três estudos, os doentes receberam upadacitinib, uma vez por dia, em doses de 15 mg, 30 mg, ou placebo correspondente durante 16 semanas. No estudo AD UP, os doentes também receberam corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes. Após a conclusão do período em dupla ocultação, os doentes originalmente aleatorizados para upadacitinib deveriam continuar a receber a mesma dose até à semana 260. Os doentes do grupo placebo foram re-aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem upadacitinib 15 mg ou 30 mg até à semana 260.

### *Características na avaliação inicial*

Nos estudos em monoterapia (MEASURE UP 1 e 2), 50,0% dos doentes tinham uma pontuação vIGA-AD na avaliação inicial de 3 (moderada) e 50,0% dos doentes tinham uma vIGA-AD na avaliação inicial de 4 (grave). A pontuação EASI média na avaliação inicial era de 29,3 e a pontuação média semanal na avaliação inicial na NRS de Pior Prurido era de 7,3. No estudo com TCS concomitantes (AD UP), 47,1% dos doentes tinham uma pontuação vIGA-AD na avaliação inicial de 3 (moderada) e 52,9% dos doentes tinham uma vIGA-AD na avaliação inicial de 4 (grave). A pontuação EASI média na avaliação inicial era de 29,7 e a pontuação média semanal na avaliação inicial na NRS de Pior Prurido era de 7,2.

### *Resposta clínica*

#### *Estudos em monoterapia (MEASURE UP 1 E MEASURE UP 2) e com TCS Concomitantes (AD UP)*

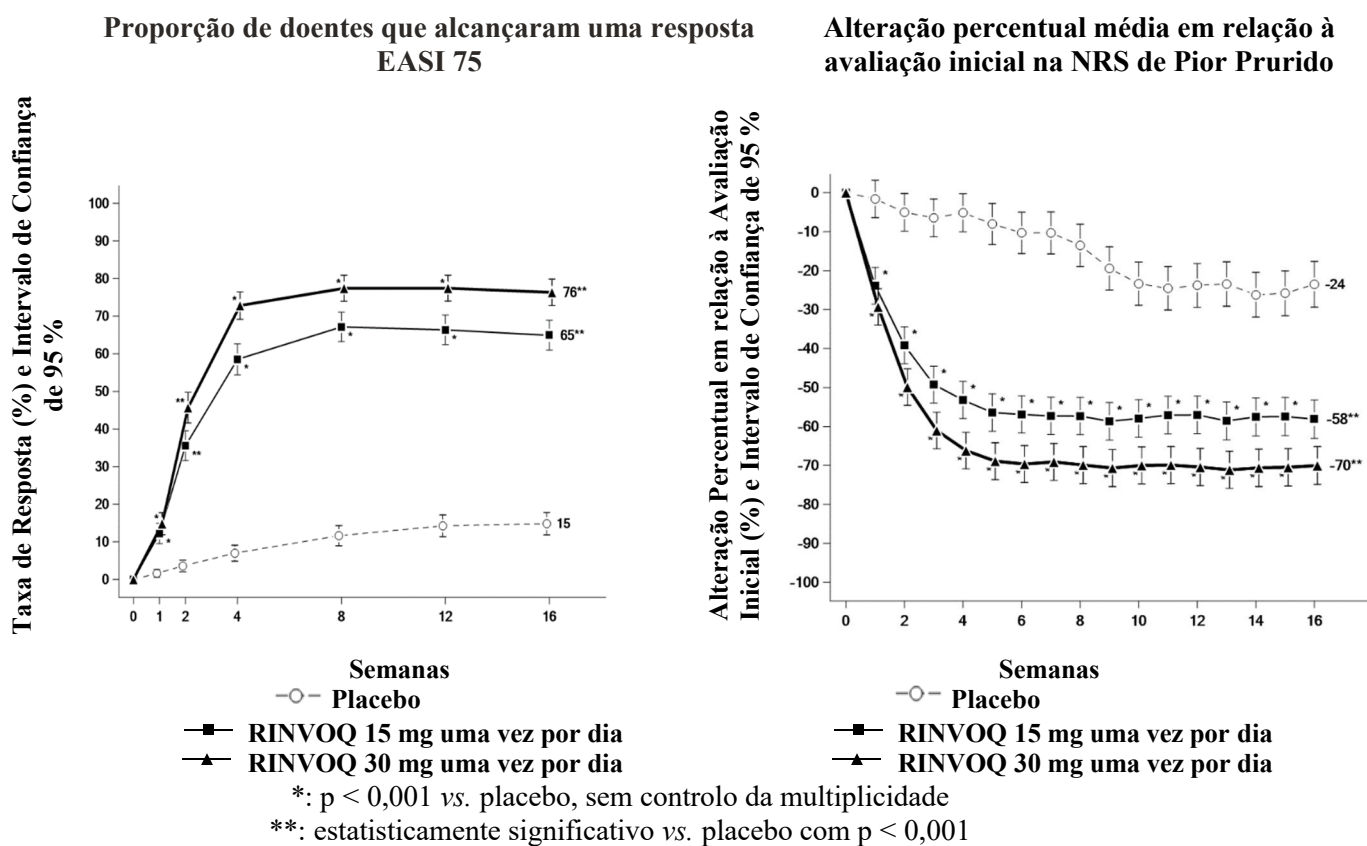
Uma proporção significativamente maior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg ou 30 mg alcançou vIGA-AD 0 ou 1, EASI 75, ou uma melhoria  $\geq 4$  pontos na NRS de Pior Prurido em comparação com placebo à semana 16. Foram também alcançadas melhorias rápidas nas lesões cutâneas e prurido (ver Tabela 12).

A Figura 1 mostra, respetivamente, a proporção de doentes que alcançaram uma resposta EASI 75 e a alteração percentual média em relação à avaliação inicial na NRS de Pior Prurido, até à semana 16 para o MEASURE UP 1 e 2.

**Tabela 12 Resultados de eficácia de upadacitinib**

Estudo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Grupo de tratamento									
Número de indivíduos aleatorizados	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Objetivos à semana 16, % de respondedores (IC 95%)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (coprimário)	8 (5,12)	48 <sup>d</sup> (42,54)	62 <sup>d</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>d</sup> (33,45)	52 <sup>d</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>d</sup> (34,45)	59 <sup>d</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (coprimário)	16 (12,21)	70 <sup>d</sup> (64,75)	80 <sup>d</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>d</sup> (54,66)	73 <sup>d</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>d</sup> (59,70)	77 <sup>d</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>d</sup> (47,59)	66 <sup>d</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>d</sup> (37,48)	58 <sup>d</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>d</sup> (37,48)	63 <sup>d</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>d</sup> (12,21)	27 <sup>d</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>d</sup> (10,18)	19 <sup>d</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>e</sup> (8,16)	23 <sup>d</sup> (18,27)
NRS de Pior Prurido <sup>c</sup> (melhoria $\geq 4$ pontos)	12 (8,16)	52 <sup>d</sup> (46,58)	60 <sup>d</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>d</sup> (36,48)	60 <sup>d</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>d</sup> (46,58)	64 <sup>d</sup> (58,69)
<b>Objetivos de início precoce, % de respondedores (IC 95%)+</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (semana 2)	4 (1,6)	38 <sup>d</sup> (32,44)	47 <sup>d</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>d</sup> (27,39)	44 <sup>d</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>d</sup> (26,36)	44 <sup>d</sup> (38,50)
NRS de Pior Prurido (melhoria $\geq 4$ pontos na semana 1) <sup>c,f</sup>	0 (0,1)	15 <sup>d</sup> (11,19)	20 <sup>d</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>d</sup> (4,11)	16 <sup>d</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>d</sup> (8,16)	19 <sup>d</sup> (15,24)
<p>Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>Os doentes com medicação de resgate ou com dados em falta foram contabilizados como não respondedores. O número e a percentagem de doentes que foram imputados como não respondedores para EASI 75 e vIGA-AD 0/1 na Semana 16 devido à utilização de terapêutica de resgate nos grupos de placebo, upadacitinib 15 mg e upadacitinib 30 mg, respetivamente, foram 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) em MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) em MEASURE UP 2 e 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) em AD UP.</p> <p><sup>a</sup> Com base no número de indivíduos aleatorizados</p> <p><sup>b</sup> O respondedor foi definido como um doente com vIGA-AD 0 ou 1 (pele “limpa” ou “quase limpa”) com uma redução <math>\geq 2</math> pontos numa escala ordinal de 0-4</p> <p><sup>c</sup> Resultados apresentados no subgrupo de doentes elegíveis para avaliação (doentes com NRS de Pior Prurido <math>\geq 4</math> na avaliação inicial)</p> <p><sup>d</sup> Estatisticamente significativo vs. placebo com <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><sup>e</sup> <math>p &lt; 0,001</math> vs. placebo, sem controlo da multiplicidade</p> <p><sup>f</sup> Foram observadas melhorias estatisticamente significativas vs. placebo logo 1 dia após o início de tratamento com upadacitinib 30 mg e 2 dias após o início de tratamento com upadacitinib 15 mg nos MEASURE UP 1 e 2</p>									

**Figura 1** Proporção de doentes que alcançaram uma resposta EASI 75 e a alteração percentual média em relação à avaliação inicial na NRS de Pior Prurido no MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2



Os efeitos do tratamento nos subgrupos (peso, idade, sexo, raça e tratamento sistémico prévio com imunossuppressores) foram consistentes com os resultados na população global do estudo.

Os resultados à semana 16 continuaram a ser mantidos até à semana 52 em doentes tratados com upadacitinib 15 mg ou 30 mg.

*Qualidade de vida/resultados reportados pelo doente*

**Tabela 13** Resultados de upadacitinib reportados pelo doente à semana 16

Estudo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamento						
Número de indivíduos aleatorizados	281	281	285	278	276	282
<b>% respondedores (IC 95%)</b>						
ADerm-SS Dor Cutânea (melhoria ≥ 4 pontos) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS Sono (melhoria ≥ 12 pontos) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)

DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
HADS de Ansiedade < 8 e HADS de Depressão < 8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)

Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = *Dermatology Life Quality Index*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Os doentes com medicação de resgate ou com dados em falta foram contabilizados como não respondedores.

Os valores-limite especificados correspondem à diferença mínima clinicamente importante (MCID) e foram utilizados para determinar a resposta.

<sup>a</sup> Resultados apresentados no subgrupo de doentes elegíveis para avaliação (doentes com pontuação de avaliação > MCID na avaliação inicial).

<sup>b</sup> ADerm-IS Sono avalia a dificuldade em adormecer, o impacto no sono e o acordar à noite devido a AD.

<sup>c</sup> Resultados apresentados no subgrupo de doentes elegíveis para avaliação (doentes com DLQI > 1 na avaliação inicial).

<sup>d</sup> Resultados apresentados no subgrupo de doentes elegíveis para avaliação (doentes com HADS de Ansiedade ≥ 8 ou HADS de Depressão ≥ 8 na avaliação inicial)

<sup>e</sup> Estatisticamente significativo vs. placebo com  $p < 0,001$

### *Colite ulcerosa*

A eficácia e segurança de upadacitinib foi avaliada em três estudos de Fase 3 multicêntricos, em dupla ocultação, controlados por placebo: dois estudos replicados de indução, UC-1 (U-ACHIEVE Indução) e UC-2 (U-ACCOMPLISH) e um estudo de manutenção UC-3 (U-ACHIEVE Manutenção).

A atividade da doença baseou-se na escala de Mayo adaptada (aMS, sistema de classificação Mayo excluindo a escala PGA - Physician's Global Assessment), que varia entre 0 e 9 e tem três subclassificações, cada uma das quais pontuadas de 0 (normal) a 3 (maior gravidade): subclassificação de frequência de evacuações (SFS), subclassificação de hemorragia retal (RBS) e uma subclassificação endoscópica (ES) analisada a nível central.

### Estudos de indução (UC-1 e UC-2)

No UC-1 e UC-2, foram aleatorizados 988 doentes (473 e 515 doentes, respetivamente) nos grupos upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, ou placebo ao longo de 8 semanas com uma taxa de alocação ao tratamento de 2:1 e incluídos na análise de eficácia. Todos os doentes incluídos tinham colite ulcerosa ativa moderada a grave definida como um aMS de 5 a 9 com uma ES de 2 ou 3 e tinham demonstrado falência a tratamento prévio, incluindo uma resposta inadequada, perda de resposta, ou intolerância ao tratamento convencional e/ou biológico prévio. A falência a tratamento prévio com pelo menos uma terapêutica biológica (falência prévia a biológicos) foi observada em 52% (246/473) e 51% (262/515) dos doentes, respetivamente. A falência a tratamento prévio com a terapêutica convencional não biológica (sem falência prévia a biológicos) foi observada em 48% (227/473) e 49% (253/515) dos doentes, respetivamente.

No início, no UC-1 e UC-2, 39% e 37% dos doentes receberam corticosteroides, 1,1% e 0,6% dos doentes receberam metotrexato e 68% e 69% dos doentes receberam aminosalicilatos. Não foi permitida a utilização concomitante de tiopurina durante os estudos. A atividade da doença era moderada (aMS ≥ 5, ≤ 7) em 61% e 60% dos doentes e grave (aMS > 7) em 39% e 40% dos doentes.

O objetivo primário foi a remissão clínica de acordo com a aMS à semana 8. A Tabela 14 apresenta os objetivos primário e secundários principais, incluindo a resposta clínica, a cicatrização da mucosa, a cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e a cicatrização profunda da mucosa.

**Tabela 14** Proporção de doentes que alcançou os objetivos de eficácia primário e secundários principais à semana 8 nos estudos de indução UC-1 e UC-2

Objetivo	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Diferença no tratamento (IC 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Diferença no tratamento (IC 95%)
<b>Remissão clínica<sup>a</sup></b>	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8, 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2, 34,7)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
<b>Resposta clínica<sup>b</sup></b>	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4, 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7, 57,1)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
<b>Cicatrização da mucosa<sup>c</sup></b>	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6, 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6, 41,6)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
<b>Cicatrização histológica-endoscópica da mucosa<sup>d</sup></b>	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5, 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1, 36,s2)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
<b>Cicatrização profunda da mucosa<sup>e</sup></b>	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7, 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2, 15,3)

Objetivo	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Diferença no tratamento (IC 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Diferença no tratamento (IC 95%)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = Escala de Mayo adaptada, baseada no sistema de classificação Mayo (excluindo a escala PGA - Physician's Global Assessment), que varia entre 0 a 9 e tem três subclassificações, cada uma das quais pontuadas de 0 (normal) a 3 (maior gravidade): subclassificação de frequência de evacuações (SFS), subclassificação de hemorragia retal (RBS) e subclassificação endoscópica (ES) analisada a nível central.

<sup>+</sup>O número de doentes com "Falência prévia a biológico" no UC-1 e no UC-2 são 78 e 89 no grupo que recebeu placebo e 168 e 173 no grupo que recebeu upadacitinib 45 mg, respetivamente; o número de doentes "Sem falência prévia a biológico" no UC-1 e no UC-2 são 76 e 85 no grupo que recebeu placebo e 151 e 168 no grupo que recebeu upadacitinib 45 mg, respetivamente.

<sup>\*</sup> p < 0,001, diferença ajustada do tratamento (IC 95%)

<sup>a</sup> De acordo com a aMS: SFS ≤ 1 e não superior à avaliação inicial, RBS = 0, ES ≤ 1 sem friabilidade

<sup>b</sup> De acordo com a aMS: diminuição ≥ 2 pontos e ≥ 30% face à avaliação inicial e uma diminuição no RBS ≥ 1 face à avaliação inicial ou um RBS absoluto ≤ 1.

<sup>c</sup> ES ≤ 1 sem friabilidade

<sup>d</sup> ES ≤ 1 sem friabilidade e escala Geboes ≤ 3,1 (indicando infiltração de neutrófilos em < 5% de criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

<sup>e</sup> ES = 0, escala Geboes < 2 (indicando inexistência de neutrófilos nas criptas ou lamina propria e sem aumento de eosinófilos, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação)

### *Atividade da doença e sintomas*

A escala Mayo parcialmente adaptada (paMS) é composta por SFS e RBS. A resposta sintomática de acordo com a paMS é definida como uma diminuição ≥ 1 ponto e ≥ 30% face à avaliação inicial e uma diminuição no RBS ≥ 1 ou um RBS absoluto ≤ 1. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo, de acordo com a paMS, logo na semana 2 (UC-1: 60,1% vs. 27,3% e UC-2: 63,3% vs. 25,9%).

### *Indução prolongada*

Um total de 125 doentes no UC-1 e UC-2 que não alcançaram resposta clínica após 8 semanas de tratamento com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, foram incluídos num período de extensão da indução de 8 semanas em regime aberto. Após o tratamento adicional de 8 semanas (16 semanas no total) com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, 48,3% dos doentes alcançou resposta clínica de acordo com a aMS. Entre os doentes que responderam ao tratamento ao longo de 16 semanas com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, 35,7% e 66,7% dos doentes mantiveram a resposta clínica de acordo com a aMS e 19,0% e 33,3% dos doentes alcançaram a remissão clínica de acordo com a aMS à semana 52 com o tratamento com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, respetivamente.

### *Estudo de manutenção (UC-3)*

A análise de eficácia do UC-3 foi avaliada em 451 doentes que alcançaram resposta clínica de acordo com a aMS com 8 semanas de tratamento de indução com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia. Os doentes foram aleatorizados para receber upadacitinib 15 mg, 30 mg ou placebo, uma vez por dia, ao longo de 52 semanas.

O objetivo primário foi a remissão clínica de acordo com a aMS à semana 52. A Tabela 15 apresenta os objetivos secundários principais, incluindo a manutenção da remissão clínica, remissão clínica sem



corticosteroides, cicatrização da mucosa, cicatrização histológica-endoscópica da mucosa e cicatrização profunda da mucosa.

**Tabela 15 Proporção de doentes que alcançou os objetivos de eficácia primário e secundários principais à semana 52 no estudo de manutenção UC-3**

	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>Diferença no tratamento 15 mg vs. PBO (IC 95%)</b>	<b>Diferença no tratamento 30 mg vs. PBO (IC 95%)</b>
<b>Remissão clínica<sup>a</sup></b>	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7, 39,8)	39,0%* (29,7, 48,2)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
<b>Manutenção da remissão clínica<sup>b</sup></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)
Falência prévia a biológico	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Sem falência prévia a biológico	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
<b>Remissão clínica sem corticosteroides<sup>c</sup></b>	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2, 52,7)	45,1%* (28,7, 61,6)
Falência prévia a biológico	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Sem falência prévia a biológico	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
<b>Cicatrização da mucosa<sup>d</sup></b>	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1, 43,7)	46,3%* (36,7, 55,8)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
<b>Cicatrização histológica- endoscópica da mucosa<sup>e</sup></b>	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8, 32,8)	37,3%* (27,8, 46,8)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
<b>Cicatrização profunda da mucosa<sup>f</sup></b>	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0, 20,0)	13,6%* (6,6, 20,6)
Falência prévia a biológico <sup>+</sup>	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Sem falência prévia a biológico <sup>+</sup>	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Abreviaturas: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = Escala de Mayo adaptada, baseada no sistema de classificação Mayo (excluindo a escala PGA - Physician's Global Assessment), que varia entre 0 a 9 e tem três subclassificações, cada uma das quais pontuadas de 0 (normal) a 3 (maior gravidade): subclassificação de frequência de evacuações (SFS), subclassificação de hemorragia retal (RBS) e subclassificação endoscópica (ES) analisada a nível central.

<sup>+</sup>O número de doentes com "Falência prévia a biológico" é 81, 71 e 73 nos grupos que receberam placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg, respetivamente. O número de doentes "Sem falência prévia a biológico" é 68, 77 e 81 nos grupos que receberam placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg, respetivamente.

\* p < 0,001, diferença ajustada do tratamento (IC 95%)

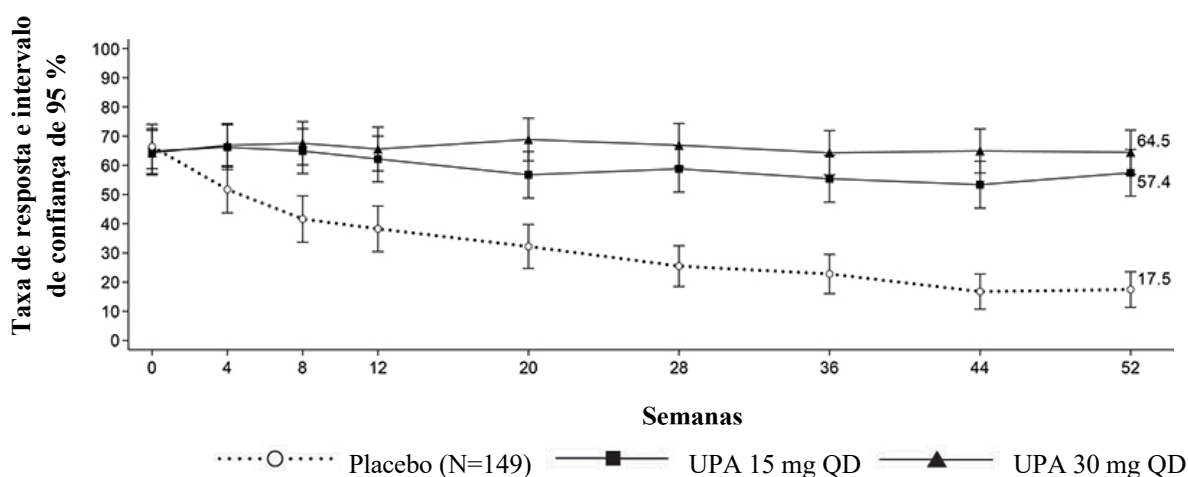
<sup>a</sup>De acordo com a aMS: SFS ≤ 1 e não superior à avaliação inicial, RBS = 0, ES ≤ 1 sem friabilidade

- <sup>b</sup> Remissão clínica de acordo com a aMS à Semana 52 entre os doentes que alcançaram a remissão clínica no final do tratamento de indução.
- <sup>c</sup> Remissão clínica de acordo com a aMS à Semana 52 e sem corticosteroides durante  $\geq 90$  dias imediatamente anteriores à Semana 52 entre os doentes que alcançaram a remissão clínica no final do tratamento de indução.
- <sup>d</sup> ES  $\leq 1$  sem friabilidade
- <sup>e</sup> ES  $\leq 1$  sem friabilidade e escala Geboes  $\leq 3,1$  (indicando infiltração de neutrófilos em  $< 5\%$  de criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).
- <sup>f</sup> ES = 0, escala de Geboes  $< 2$  (indicando inexistência de neutrófilos nas criptas ou lamina propria e sem aumento de eosinófilos, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

### Sintomas da doença

A remissão sintomática de acordo com a paMS, definida como SFS  $\leq 1$  e RBS = 0, foi alcançada ao longo do tempo até à semana 52 em mais doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, comparativamente ao placebo (Figura 2).

**Figura 2** Proporção de doentes com remissão sintomática de acordo com a escala Mayo parcialmente adaptada ao longo do tempo no estudo de manutenção UC-3



### Avaliação endoscópica

A remissão endoscópica (normalização da aparência endoscópica da mucosa) foi definida como uma ES de 0. À semana 8, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, comparativamente ao placebo, alcançaram a remissão endoscópica (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). No UC-3, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, comparativamente ao placebo alcançaram a remissão endoscópica à semana 52 (24,2% e 25,9% vs. 5,6%). A manutenção da cicatrização da mucosa à semana 52 (ES  $\leq 1$  sem friabilidade) foi observada numa proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, comparativamente ao placebo (61,6% e 69,5% vs. 19,2%) entre os doentes que alcançaram a cicatrização da mucosa no fim da indução.

### Qualidade de vida

Os doentes tratados com upadacitinib demonstraram uma melhoria significativamente superior e clinicamente relevante na qualidade de vida associada à saúde avaliada na escala total do Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), comparativamente ao placebo. Foram observadas melhorias em todas as 4 escalas de domínio: sintomas sistémicos (incluindo fadiga), desempenho social, desempenho emocional e sintomas intestinais (incluindo dor abdominal e urgência intestinal). As alterações na escala total IBDQ à semana 8 face à avaliação inicial com upadacitinib 45 mg, uma vez

por dia, comparativamente ao placebo foram de 55,3 e 21,7 no UC-1 e de 52,2 e 21,1 no UC-2, respetivamente. As alterações na escala total IBDQ à semana 52 face à avaliação inicial foram de 49,2, 58,9 e 17,9 nos doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, e placebo, respetivamente.

### *Doença de Crohn*

A eficácia e segurança de upadacitinib foi avaliada em três estudos de Fase 3, multicêntricos, em dupla ocultação, controlados por placebo: dois estudos de indução, CD-1 (U-EXCEED) e CD-2 (U-EXCEL), seguidos de estudo de extensão a longo prazo de 52 semanas de tratamento de manutenção, CD-3 (U-ENDURE). Os objetivos coprimários foram a remissão clínica e a resposta endoscópica à semana 12 para o CD-1 e CD-2, e à semana 52 para o CD-3.

Os doentes incluídos tinham entre 18 e 75 anos de idade, com doença de Crohn (CD) ativa, moderada a grave, definida como uma frequência média diária de evacuações (SF) muito moles ou líquidas  $\geq 4$  e/ou uma pontuação média diária de dor abdominal (APS)  $\geq 2$  e uma pontuação endoscópica simples de CD (SES-CD), com revisão central, de  $\geq 6$  ou  $\geq 4$  para doença ileal isolada, com exclusão da componente de estenose. Os doentes com estenose intestinal sintomática foram excluídos dos estudos na CD.

### *Estudos de indução (CD-1 e CD-2)*

No CD-1 e CD-2, foram aleatorizados 1021 doentes (495 e 526 doentes, respetivamente) para receber upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, ou placebo, ao longo de 12 semanas, com uma taxa de alocação de tratamento de 2:1.

No CD-1, todos os doentes apresentaram resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento com uma ou mais terapêuticas biológicas (falência prévia a biológico). Destes doentes, 61% (301/495) apresentaram resposta inadequada ou foram intolerantes a duas ou mais terapêuticas biológicas.

No CD-2, 45% (239/526) dos doentes apresentaram uma resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento com uma ou mais terapêuticas biológicas (falência prévia a biológico) e 55% (287/526) apresentaram uma resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento com terapêuticas convencionais, mas não a terapêutica biológica (sem falência prévia a biológico).

No início dos estudos CD-1 e CD-2, 34% e 36% dos doentes estavam a receber corticosteroides, 7% e 3% dos doentes estavam a receber imunomoduladores e 15% e 25% dos doentes estavam a receber aminossalicilatos.

Em ambos os estudos, os doentes que estavam a receber corticosteroides no início do estudo iniciaram um regime de desmame dos corticosteroides com início na semana 4.

Ambos os estudos incluíram um período de tratamento prolongado de 12 semanas com upadacitinib 30 mg, uma vez por dia, para doentes que receberam upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, e que não alcançaram uma resposta clínica à semana 12 de acordo com a SF/APS (diminuição  $\geq 30\%$  na frequência média diária de evacuações muito moles ou líquidas e/ou uma diminuição  $\geq 30\%$  na APS média diária e nenhuma superior aos valores na avaliação inicial).

### *Atividade da doença e sintomas clínicos*

No CD-1 e CD-2, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 45 mg atingiu o objetivo coprimário de remissão clínica à semana 12 em comparação com o placebo (Tabela 16). O início da eficácia foi rápido e alcançado logo à semana 2 (Tabela 16).

Em ambos os estudos, os doentes que estavam a receber upadacitinib 45 mg apresentaram uma melhoria significativamente superior na fadiga, em relação à avaliação inicial, conforme medida pela pontuação FACIT-F à semana 12, comparativamente com o placebo.

*Avaliação endoscópica*

No CD-1 e CD-2, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 45 mg atingiram o objetivo coprimário de resposta endoscópica à semana 12 em comparação com o placebo (Tabela 16). No CD-1 e CD-2, uma proporção superior de doentes tratados com upadacitinib 45 mg (14% e 19%, respetivamente) atingiram uma SES-CD de 0-2, em comparação com o placebo (0% e 5%, respetivamente).

**Tabela 16** Proporção de doentes que atingiram os objetivos primários e objetivos adicionais de eficácia nos estudos de indução CD-1 e CD-2

Estudo	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Diferença entre tratamentos (IC 95%)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Diferença entre tratamentos (IC 95%)
<b>Objetivos coprimários à semana 12</b>						
<b>Remissão clínica<sup>a</sup></b>	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Falência prévia a biológico				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Sem falência prévia a biológico				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
<b>Resposta endoscópica<sup>b</sup></b>	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Falência prévia a biológico				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Sem falência prévia a biológico				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
<b>Objetivos adicionais à semana 12</b>						
<b>Remissão clínica de acordo com o CDAI<sup>c</sup></b>	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
<b>Resposta clínica (CR-100)<sup>d</sup></b>	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
<b>Remissão clínica sem corticosteroides<sup>a,c</sup></b>	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
<b>Remissão endoscópica<sup>f</sup></b>	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
<b>Cicatrização da mucosa<sup>g</sup></b>	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
<b>Objetivos de início precoce</b>						
<b>Remissão clínica à semana 4<sup>a</sup></b>	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
<b>CR-100 à semana 2<sup>d</sup></b>	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Abreviatura: PBO = placebo, UPA = upadacitinib						
* p < 0,001, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95%)						
** p < 0,01, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95%)						
*** p nominal < 0,001 comparação de UPA vs. PBO, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95 %)						
<sup>a</sup> Média diária da SF ≤ 2,8 e da APS ≤ 1,0 e nenhuma superior aos valores no início do estudo						

<sup>b</sup> Diminuição da SES-CD > 50% em relação aos valores no início do estudo de indução (ou para os doentes com uma SES-CD de 4 no início do estudo de indução, uma redução de pelo menos 2 pontos em relação aos valores no início do estudo de indução)

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> Diminuição de, pelo menos, 100 pontos no CDAI em relação aos valores na avaliação inicial

<sup>e</sup> Descontinuação de esteroides e atingimento de remissão clínica entre os doentes que estavam a receber esteroides no início do estudo

<sup>f</sup> SES-CD ≤ 4 e uma redução de, pelo menos, 2 pontos *versus* os valores na avaliação inicial e sem subpontuação > 1 em qualquer variável individual

<sup>g</sup> Subpontuação da superfície ulcerada na SES-CD de 0 em doentes com uma subpontuação de superfície ulcerada na SES-CD ≥ 1 na avaliação inicial

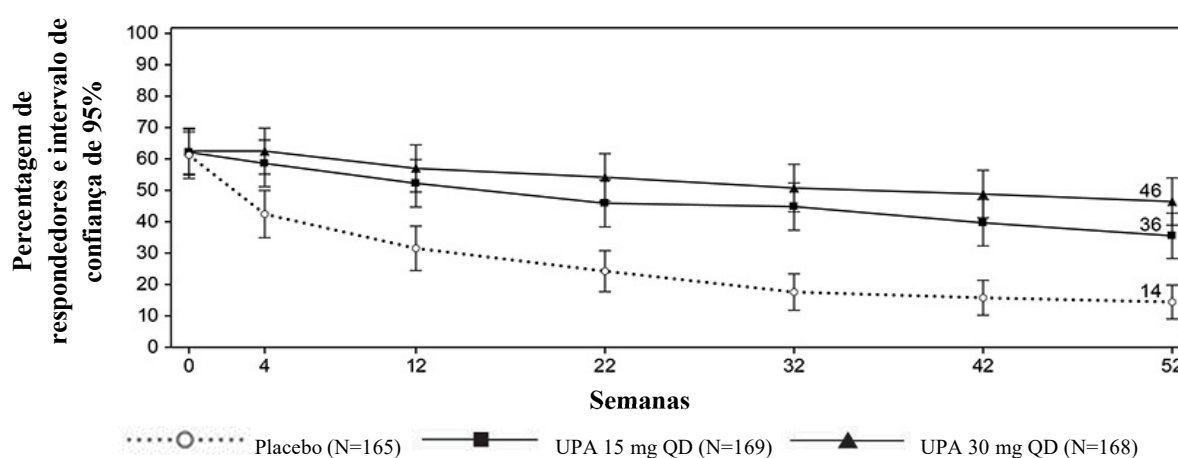
### Estudo de manutenção (CD-3)

A análise da eficácia do CD-3 avaliou 502 doentes que atingiram resposta clínica, de acordo com a SF/APS, com o tratamento de indução de 12 semanas com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia. Os doentes foram novamente aleatorizados para receber um regime de manutenção de upadacitinib 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, ou placebo durante 52 semanas.

#### *Atividade da doença e sintomas clínicos*

Uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg atingiram o objetivo coprimário de remissão clínica à semana 52 em comparação com o placebo (Figura 3, Tabela 17).

**Figura 3** Proporção de doentes que atingiram remissão clínica no estudo de manutenção CD-3



Os doentes que estavam a receber upadacitinib 30 mg apresentaram uma melhoria significativamente superior na fadiga, em relação à avaliação inicial, conforme medido pela pontuação FACIT-F à semana 52 em comparação com o placebo.

**Tabela 17** Proporção de doentes que atingiram os objetivos primários e objetivos adicionais de eficácia à semana 52 no estudo de manutenção CD-3

Grupo de tratamento	PBO <sup>+</sup> N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Diferença entre tratamentos 15 mg vs. PBO (IC 95 %)	Diferença entre tratamentos 30 mg vs. PBO (IC 95 %)

Objetivos coprimários					
<b>Remissão clínica<sup>a</sup></b>	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Falência prévia a biológico	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Sem falência prévia a biológico	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
<b>Resposta endoscópica<sup>b</sup></b>	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Falência prévia a biológico	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Sem falência prévia a biológico	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Objetivos adicionais					
<b>Remissão clínica de acordo com o CDAI<sup>c</sup></b>	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
<b>Resposta clínica (CR-100)<sup>d</sup></b>	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
<b>Remissão clínica sem corticosteroides<sup>a,e</sup></b>	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
<b>Manutenção da remissão clínica<sup>a,f</sup></b>	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
<b>Remissão endoscópica<sup>g</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
<b>Cicatrização da mucosa<sup>h</sup></b>	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
<b>Remissão profunda<sup>a,i</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*
<p>Abreviatura: PBO = placebo, UPA = upadacitinib</p> <p><sup>+</sup> O grupo placebo consistiu em doentes que atingiram uma resposta clínica, de acordo com a SF/APS, com upadacitinib 45 mg no fim do estudo de indução e foram aleatorizados para receberem placebo no início da terapêutica de manutenção</p> <p>* p &lt; 0,001, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95%)</p> <p>** p &lt; 0,01, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95%)</p> <p>*** p nominal &lt; 0,001 comparação de UPA vs. PBO, ajustado para a diferença entre tratamentos (IC 95%)</p> <p><sup>a</sup> Média diária da SF ≤ 2,8 e da APS ≤ 1,0 e nenhuma superior aos valores na avaliação inicial</p> <p><sup>b</sup> Diminuição da SES-CD &gt; 50% em relação aos valores no início do estudo de indução (ou para os doentes com uma SES-CD de 4 no início do estudo de indução, uma redução de pelo menos 2 pontos em relação aos valores no início do estudo de indução)</p> <p><sup>c</sup> CDAI &lt; 150</p> <p><sup>d</sup> Diminuição do CDAI ≥ 100 pontos em relação à avaliação inicial</p> <p><sup>e</sup> Sem corticosteroides durante 90 dias antes da semana 52 e atingimento de remissão clínica. Entre o subconjunto de doentes que estavam a receber corticosteroides no início da indução, 38% (N=63) no grupo de upadacitinib 15 mg, 38% (N=63) no grupo de upadacitinib 30 mg e 5% (N=61) no grupo placebo estavam livres de corticosteroides durante 90 dias antes da semana 52 e em remissão clínica</p> <p><sup>f</sup> Definido como atingimento de remissão clínica à semana 52 em doentes que atingiram a remissão clínica aquando da entrada para o estudo de manutenção</p> <p><sup>g</sup> SES-CD ≤ 4 e uma redução de, pelo menos, 2 pontos <i>versus</i> os valores na avaliação inicial e sem subpontuação &gt; 1 em qualquer variável individual</p> <p><sup>h</sup> Subpontuação da superfície ulcerada na SES-CD de 0 em doentes com uma subpontuação da superfície ulcerada na SES-CD ≥ 1 no início do estudo</p> <p><sup>i</sup> Remissão clínica e remissão endoscópica</p>					

Os doentes que não apresentaram resposta clínica, de acordo com a SF/APS, à indução com upadacitinib na semana 12, no CD-1 e CD-2 (122 doentes), receberam upadacitinib 30 mg, uma vez por dia, durante 12 semanas adicionais. Destes doentes, 53% atingiu resposta clínica à semana 24. Dos doentes que responderam ao período de tratamento prolongado e que continuaram a receber tratamento de manutenção com upadacitinib 30 mg, 25% atingiu remissão clínica e 22% atingiu resposta endoscópica à semana 52.

#### *Avaliação endoscópica*

No CD-3, uma proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg atingiu o objetivo coprimário de resposta endoscópica à semana 52, em comparação com o placebo (Tabela 17). Para além dos objetivos endoscópicos descritos na Tabela 17, uma proporção superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg (11% e 21%, respetivamente) atingiu uma SES-CD de 0-2 à semana 52, em comparação com o placebo (3%). Entre os doentes que estavam a receber esteroides no início do estudo, uma proporção superior de doentes atingiu remissão endoscópica sem corticosteroides com upadacitinib 15 mg e 30 mg (17% e 25%, respetivamente) à semana 52, em comparação com o placebo (3%).

#### *Resolução de manifestações extraintestinais*

Observou-se a resolução de manifestações extraintestinais numa proporção superior de doentes tratados com upadacitinib 15 mg (25%) e numa proporção significativamente superior de doentes tratados com upadacitinib 30 mg (36%) à semana 52, em comparação com o placebo (15%).

#### *Tratamento de resgate*

No CD-3, os doentes que demonstraram uma resposta inadequada ou que deixaram de responder durante a manutenção foram elegíveis para receber tratamento de resgate com upadacitinib 30 mg. Dos doentes aleatorizados para o grupo de upadacitinib 15 mg e que receberam tratamento de resgate com upadacitinib 30 mg durante, pelo menos, 12 semanas, 84% (76/90) alcançaram resposta clínica de acordo com a SF/APS e 48% (43/90) alcançaram remissão clínica 12 semanas depois de iniciarem o resgate.

#### *Resultados da qualidade de vida relacionada com a saúde*

Os doentes tratados com upadacitinib atingiram uma melhoria superior na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQOL) medida pela pontuação total do Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) em comparação com o placebo. Foram observadas melhorias nos 4 domínios de pontuação: sintomas sistémicos (incluindo fadiga) e sintomas intestinais (incluindo dor abdominal e urgência intestinal), assim como funcionamento social e emocional. As alterações relativamente à avaliação inicial na pontuação total no IBDQ à semana 12 com upadacitinib 45 mg, uma vez por dia, em comparação com o placebo, em relação à avaliação inicial, foram de 46,0 e 21,6 no CD-1 e de 46,3 e 24,4 no CD-2, respetivamente. As alterações na pontuação total no IBDQ à semana 52, em relação à avaliação inicial, foram de 59,3, 64,5 e 46,4 nos doentes tratados com upadacitinib 15 mg e 30 mg, uma vez por dia, e placebo, respetivamente.

#### População pediátrica

Nos três estudos de Fase 3, foram aleatorizados, no total, 344 adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave para receber 15 mg (N = 114) ou 30 mg (N = 114) de upadacitinib ou placebo correspondente (N = 116), em monoterapia ou em combinação com corticosteroides tópicos. A eficácia foi consistente entre adolescentes e adultos. O perfil de segurança nos adolescentes foi em geral semelhante ao dos adultos, com aumentos dependentes da dose na taxa de alguns acontecimentos adversos, incluindo neutropenia e herpes zoster. Em ambas as doses, a taxa de neutropenia aumentou ligeiramente nos adolescentes em comparação com os adultos. A taxa de



herpes zoster nos adolescentes na dose de 30 mg foi comparável à dos adultos. A segurança e eficácia da dose de 30 mg em adolescentes ainda estão a ser investigadas.

**Tabela 18 Resultados de eficácia de upadacitinib em adolescentes à semana 16**

Estudo	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Grupo de tratamento						
Número de indivíduos adolescentes Aleatorizados	40	42	36	33	40	39
<b>% de respondedores (IC 95%)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS de Pior Prurido <sup>c</sup> (melhoria ≥ 4 pontos)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Abreviaturas: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Os doentes com medicação de resgate ou com dados em falta foram contabilizados como não respondedores. <sup>a</sup> Com base no número de indivíduos aleatorizados <sup>b</sup> O respondedor foi definido como um doente com vIGA-AD 0 ou 1 (pele “limpa” ou “quase limpa”) com uma redução ≥ 2 pontos numa escala ordinal de 0-4. <sup>c</sup> Resultados apresentados no subgrupo de doentes elegíveis para avaliação (doentes com NRS de Pior Prurido ≥ 4 na avaliação inicial).						

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com RINVOQ em um ou mais subgrupos da população pediátrica na artrite idiopática crónica (incluindo artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite e artrite idiopática juvenil), na dermatite atópica, na colite ulcerosa e na doença de Crohn (ver secção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As exposições plasmáticas a upadacitinib são proporcionais à dose no intervalo de doses terapêuticas. As concentrações plasmáticas em estado estacionário são alcançadas em 4 dias com acumulação mínima após múltiplas administrações, uma vez por dia.

### Absorção

Após administração oral da formulação de libertação prolongada de upadacitinib, este é absorvido com  $T_{max}$  mediano de 2 a 4 horas. A coadministração de upadacitinib com uma refeição rica em gordura não teve efeito clínico relevante nas exposições a upadacitinib (aumento de AUC em 29% e  $C_{max}$  em 39% a 60%). Nos ensaios clínicos, upadacitinib foi administrado sem considerar as refeições (ver secção 4.2). *In vitro*, upadacitinib é um substrato para os transportadores de efluxo gp-P e BCRP.

### Distribuição

Upadacitinib está 52% ligado às proteínas plasmáticas. Upadacitinib divide-se de igual forma entre o plasma e os componentes celulares sanguíneos, como indicado pela proporção sangue/plasma de 1,0.



## Biotransformação

O metabolismo de upadacitinib é mediado pela CYP3A4, com uma potencial contribuição menor da CYP2D6. A atividade farmacológica de upadacitinib é atribuída à molécula original. Num estudo de radiomarcagem em humanos, upadacitinib inalterado representou 79% da radioatividade total no plasma, enquanto o metabolito principal (resultante de mono-oxidação seguida de glucuronidação) representou 13% da radioatividade total no plasma. Não foram identificados metabolitos ativos para upadacitinib.

## Eliminação

No seguimento da administração de dose única da solução de libertação imediata de [<sup>14</sup>C]-upadacitinib, upadacitinib foi eliminado predominantemente como molécula original inalterada na urina (24%) e fezes (38%). Aproximadamente 34% da dose de upadacitinib foi excretada como metabolitos. A semivida de eliminação terminal média de upadacitinib variou entre 9 e 14 horas.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

A AUC de upadacitinib foi 18%, 33% e 44% superior em indivíduos com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderado (taxa de filtração glomerular estimada de 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e grave (taxa de filtração glomerular estimada de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. A C<sub>max</sub> de upadacitinib foi similar em indivíduos com função renal normal e comprometida. O compromisso renal ligeiro ou moderado não tem efeito clínico relevante na exposição a upadacitinib (ver secção 4.2).

### *Compromisso hepático*

O compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B) não tem efeito clínico relevante na exposição a upadacitinib. A AUC de upadacitinib foi 28% e 24% superior em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. A C<sub>max</sub> de upadacitinib manteve-se inalterada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e 43% superior em indivíduos com compromisso hepático moderado, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Upadacitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

### *População pediátrica*

A farmacocinética de upadacitinib não foi ainda avaliada em doentes pediátricos com artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial, colite ulcerosa e doença de Crohn (ver secção 4.2).

A farmacocinética de upadacitinib e as concentrações em estado estacionário são semelhantes para adultos e adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica. A posologia em doentes adolescentes com 30 kg a < 40 kg foi determinada utilizando modelação e simulação farmacocinética populacional.

A farmacocinética de upadacitinib em doentes pediátricos (idade < 12 anos) com dermatite atópica não foi estabelecida.

### *Fatores intrínsecos*

Idade, sexo, peso corporal, raça e etnia não tiveram um efeito clínico significativo na exposição a upadacitinib. A farmacocinética de upadacitinib é consistente nos doentes com artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial, dermatite atópica, colite ulcerosa e doença de Crohn.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança.

Upadacitinib, em exposições (baseadas na AUC) de aproximadamente 4 e 10 vezes a dose clínica de 15 mg, 2 e 5 vezes a dose clínica de 30 mg, e 1,7 e 4 vezes a dose clínica de 45 mg em ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas, respetivamente, não foi carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Sprague-Dawley. Upadacitinib não foi carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em murganhos transgénicos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacitinib não foi mutagénico ou genotóxico com base nos resultados de testes *in vitro* e *in vivo* de mutações genéticas e aberrações cromossómicas.

Upadacitinib não teve efeito na fertilidade em ratos machos ou fêmeas, em exposições até, aproximadamente, 17 e 34 vezes a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 45 mg nos machos e nas fêmeas, respetivamente, numa base AUC de um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce. Os aumentos dependentes da dose nas reabsorções fetais associadas a perdas pós-implantação, neste estudo de fertilidade com ratos, foram atribuídos aos efeitos de desenvolvimento/teratogénicos de upadacitinib. Não foram observados quaisquer efeitos adversos em exposições abaixo da exposição clínica (com base na AUC). As perdas pós-implantação foram observadas em exposições de 9 vezes a exposição clínica na DHMR de 45 mg (com base na AUC).

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, upadacitinib foi teratogénico em ratos e coelhos. Upadacitinib resultou em aumentos ao nível das malformações esqueléticas em ratos com 1,6, 0,8 e 0,6 vezes a exposição clínica (com base na AUC) nas doses (DHMR) de 15, 30 e 45 mg, respetivamente. Foi observado um aumento da incidência de malformações cardiovasculares, em coelhos, com 15, 7,6 e 6 vezes a exposição clínica nas doses de 15, 30 e 45 mg (com base na AUC), respetivamente.

No seguimento da administração de upadacitinib a ratos em lactação, as concentrações de upadacitinib no leite ao longo do tempo foram, em geral, equivalentes às do plasma, com uma exposição no leite cerca de 30 vezes superior em relação ao plasma materno. Aproximadamente 97% do conteúdo relacionado com upadacitinib presente no leite era a molécula original, upadacitinib.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo do comprimido

Celulose microcristalina  
Hipromelose  
Manitol  
Ácido tartárico  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Poli(álcool vinílico)  
Macrogol  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro negro (E172) (apenas na dose de 15 mg)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172) (apenas na dose de 45 mg)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

### RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimidos de libertação prolongada em blisters: 2 anos

Comprimidos de libertação prolongada em frascos: 3 anos

### RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada

Comprimidos de libertação prolongada em blisters: 2 anos

Comprimidos de libertação prolongada em frascos: 3 anos

### RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

2 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar no blister ou frasco de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada

Blisters-calendário de cloreto de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno selados com folha de alumínio em embalagens contendo 28 ou 98 comprimidos de libertação prolongada, ou embalagens múltiplas contendo 84 (3 embalagens de 28) comprimidos de libertação prolongada.

Frascos PEAD com dessecante e tampa em polipropileno numa embalagem contendo 30 comprimidos de libertação prolongada.

Dimensão da embalagem: 1 frasco (30 comprimidos de libertação prolongada) ou 3 frascos (90 comprimidos de libertação prolongada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada

Blisters-calendário de cloreto de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno selados com folha de alumínio em embalagens contendo 28 ou 98 comprimidos de libertação prolongada.

Frascos PEAD com dessecante e tampa em polipropileno numa embalagem contendo 30 comprimidos de libertação prolongada.

Dimensão da embalagem: 1 frasco (30 comprimidos de libertação prolongada) ou 3 frascos (90 comprimidos de libertação prolongada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

Blisters-calendário de cloreto de polivinilo/polietileno/policlorotrifluoroetileno selados com folha de alumínio em embalagens contendo 28 comprimidos de libertação prolongada.

Frascos PEAD com dessecante e tampa em polipropileno numa embalagem contendo 28 comprimidos de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2019

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

E

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
PAÍSES BAIXOS

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de RINVOQ em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O objetivo do programa é aumentar o conhecimento dos profissionais de saúde e doentes sobre os riscos de infeções graves e oportunistas incluindo TB, herpes zoster, malformação fetal (risco na gravidez), MACE (acontecimentos adversos cardiovasculares *major*), TEV (tromboembolismo venoso) e neoplasia maligna e sobre como gerir estes riscos.

O titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde RINVOQ é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem RINVOQ têm acesso/recebem o seguinte conteúdo educacional:

**O material educacional destinado aos médicos** deve incluir:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para o Profissional de Saúde
- Cartão do doente

**O Guia para o Profissional de Saúde** deve conter os seguintes elementos principais:

- Texto introdutório geral a informar que a medida para o profissional de saúde contém informação importante para auxiliar na conversa com os doentes quando prescrevem upadacitinib. O guia também informa sobre os passos que podem ser seguidos para reduzir o risco para o doente nos principais aspetos de segurança de upadacitinib
- Declarações sobre indicações e posologia, fornecidas para realçar as populações nas quais upadacitinib deve ser utilizado
- Utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos
  - Texto para realçar os riscos nestes doentes e a utilização da dose de 15 mg
- Texto para os profissionais de saúde informarem os doentes da importância do cartão do doente
- *Risco de infeções graves e oportunistas, incluindo TB*
  - Texto sobre o risco de infeções durante o tratamento com upadacitinib
  - Texto sobre o risco acrescido de infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos
  - Detalhes sobre como reduzir o risco de infeção com medidas clínicas específicas (que parâmetros laboratoriais devem ser utilizados ao iniciar upadacitinib, rastreio de tuberculose (TB), garantir que os doentes são imunizados de acordo com as orientações locais, e interrupção de upadacitinib caso se desenvolva uma infeção)
  - Texto sobre evitar vacinas vivas (i.e., Zostavax) antes e durante o tratamento com upadacitinib
  - Detalhes para aconselhar e consciencializar os doentes sobre os sinais/sintomas de infeção, de forma que os doentes possam procurar rapidamente assistência médica
- *Risco de herpes zoster*
  - Texto sobre o risco de herpes zoster durante o tratamento com upadacitinib
  - Detalhes para aconselhar e consciencializar os doentes sobre os sinais/sintomas de infeção, de forma que os doentes possam procurar rapidamente assistência médica
- *Risco de malformação fetal*
  - Texto sobre teratogenicidade de upadacitinib em animais
  - Detalhes sobre como reduzir o risco de exposição durante a gravidez para doentes do sexo feminino com potencial para engravidar, baseado no seguinte: upadacitinib é contraindicado durante a gravidez, doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e nas 4 semanas após a última dose do tratamento com

upadacitinib e aconselhar os doentes a informar imediatamente o seu médico se pensam que podem engravidar ou se for confirmada gravidez

- *Risco de MACE*
  - Em doentes com risco elevado de MACE, upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, incluindo exemplos de indivíduos que poderão apresentar risco elevado
  - Texto sobre o risco de hiperlipidemia durante o tratamento com upadacitinib
  - Detalhes sobre a monitorização dos níveis lipídicos e a gestão de níveis lipídicos elevados de acordo com as orientações clínicas
- *Risco de TEV*
  - Exemplos de fatores de risco que podem colocar um doente em risco acrescido de tromboembolismo venoso (TEV) e no qual é necessária precaução quando se utiliza upadacitinib
  - Precaução em doentes com risco elevado durante o tratamento com upadacitinib
  - Texto para recomendar a reavaliação periódica dos doentes relativamente a alterações no risco de TEV
  - Texto sobre a necessidade de descontinuação de upadacitinib, avaliação e tratamento apropriado para TEV caso se desenvolvam manifestações clínicas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar
- *Risco de neoplasia maligna*
  - Em doentes com risco elevado de neoplasia maligna, upadacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas, incluindo exemplos de indivíduos que poderão apresentar risco elevado
  - Lembrete sobre a necessidade de exames periódicos à pele dos doentes
- *Risco de perfuração gastrointestinal*
  - Upadacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam risco de perfuração gastrointestinal, incluindo exemplos de indivíduos que poderão apresentar risco.
  - Lembrete que os doentes que apresentam novos sinais e sintomas abdominais devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de diverticulite ou perfuração gastrointestinal.

## **Informação sobre a utilização de upadacitinib na DA moderada a grave**

### **A dose de 30 mg de upadacitinib na dermatite atópica**

- Texto sobre o aumento dependente da dose nas infeções graves e herpes zoster com upadacitinib.
- Texto sobre o aumento dependente da dose em NMSC e neoplasias malignas.
- Texto sobre o aumento dependente da dose nos lípidos plasmáticos com upadacitinib.
- Texto de que a dose de 30 mg não é recomendada em certas populações (doentes com compromisso renal grave e doentes a tomar inibidores potentes da CYP3A4).
- Texto para realçar que deve ser utilizada a dose mínima eficaz de upadacitinib no tratamento.

### **Utilização de upadacitinib em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos**

- Lembrete de que as vacinas vivas atenuadas (isto é, vacina contra a varicela, vacina contra o sarampo, a parotidite e a rubéola - SPR, vacina contra a tuberculose - BCG), dependendo das orientações locais, podem ser consideradas nos adolescentes. Texto para não administrar estas vacinas imediatamente antes ou durante o tratamento com upadacitinib.
- Texto para recordar os adolescentes sobre os potenciais riscos de gravidez e sobre a utilização adequada de contraceção eficaz.
- Texto para informar a doente adolescente ou o cuidador de que devem comunicar a ocorrência da menarca, caso a doente adolescente ainda não a tenha tido.



## **Informação sobre a utilização de upadacitinib na colite ulcerosa (UC) ou na doença de Crohn (CD) moderada a grave**

- Lembrete para rever a dosagem de indução e manutenção na informação do medicamento.
- Texto sobre o aumento dependente da dose nas infeções graves e herpes zoster com upadacitinib.
- Texto sobre o aumento dependente da dose em NMSC e neoplasias malignas.
- Lembrete sobre a dose de indução e de manutenção em determinadas populações (doentes a tomar inibidores potentes da CYP3A4 e doentes com compromisso renal grave).
- Texto para realçar que deve ser utilizada a dose mínima eficaz de upadacitinib no tratamento de manutenção.

Serão incluídas instruções sobre como comunicar acontecimentos adversos.

Serão incluídas instruções sobre como aceder a informações digitais para profissionais de saúde, se aplicável.

O conteúdo de informação para o doente deve incluir:

- Folheto Informativo
- Um cartão do doente
- **O cartão do doente** deve conter as seguintes mensagens principais:
  - Detalhes de contacto do prescriptor de upadacitinib
  - Informação de que o cartão do doente deve acompanhar sempre o doente e ser partilhado com os profissionais de saúde envolvidos nos seus cuidados (i.e., não prescritores de upadacitinib, profissionais de saúde em serviços de urgência, etc.)
  - Descrição de sinais/sintomas de infeções para os quais o doente deve estar alerta, para poder consultar os seus profissionais de saúde:
    - Texto a aconselhar os doentes e os seus profissionais de saúde acerca do risco de vacinas vivas quando administradas durante a terapêutica com upadacitinib. São fornecidos exemplos de vacinas vivas.
  - Descrição dos riscos associados para sensibilização do doente e dos profissionais de saúde envolvidos nos seus cuidados, incluindo:
    - Risco de doença cardíaca:
      - Descrição de sinais/sintomas de doença cardíaca para os quais o doente deve estar alerta, para poder consultar os seus profissionais de saúde.
  - Lembrete para a utilização de contraceptivos, referência à contraindicação de upadacitinib durante a gravidez e alerta para notificar os seus profissionais de saúde se engravidar durante o tratamento com upadacitinib
  - Descrição dos sinais/sintomas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar sobre os quais os doentes necessitam de estar conscientes, para que possam procurar assistência por um profissional de saúde.
  - Lembrete sobre o risco de cancro. Relativamente ao cancro de pele, lembrete de que o doente deve informar o médico se observar o desenvolvimento de qualquer anomalia nova na pele.
  - Risco de um buraco no intestino – descrição dos sinais/sintomas sobre os quais os doentes necessitam de estar conscientes, para que possam procurar assistência por um profissional de saúde.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### Cartonagem do blister (Cartonagem individual)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação prolongada

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

#### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqvoq 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Cartonagem exterior para embalagem múltipla com 84 comprimidos (com Blue Box)**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 84 (3 embalagens de 28) comprimidos de libertação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqo 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem intermédia para embalagem múltipla com 84 comprimidos (sem Blue Box)

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação prolongada.  
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqvoq 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior de 98 comprimidos

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos de libertação prolongada.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinvoq 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem interior de 49 comprimidos (para a embalagem de 98 comprimidos)

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

49 comprimidos de libertação prolongada.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

### 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinvoq 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem do frasco (embalagem de 30 e 90 comprimidos)

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de libertação prolongada  
90 comprimidos de libertação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinvoq 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 15 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Importante – Abrir

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### Cartonagem do blister (Cartonagem individual)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação prolongada

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

#### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqv 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior de 98 comprimidos

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos de libertação prolongada.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqv 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem interior de 49 comprimidos (para a embalagem de 98 comprimidos)

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

49 comprimidos de libertação prolongada.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinqvoq 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem do frasco (embalagem de 30 e 90 comprimidos)

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de libertação prolongada  
90 comprimidos de libertação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

rinvoq 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 30 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos de liberação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Importante - Abrir

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Blister/Cartonagem do Frasco**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de libertação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 45 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de libertação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Código QR a ser incluído

Para mais informação sobre o uso de RINVOQ, visite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

rinvoq 45 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINVOQ 45 mg comprimidos de liberação prolongada  
upadacitinib

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 45 mg de upadacitinib.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de liberação prolongada

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Engolir inteiro.**

**Não engolir o dessecante.**

Importante - Abrir

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logótipo)

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÕES EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**RINVOQ 15 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**RINVOQ 30 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada**

upadacitinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é RINVOQ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar RINVOQ
3. Como tomar RINVOQ
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar RINVOQ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é RINVOQ e para que é utilizado

RINVOQ contém a substância ativa upadacitinib. Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da Janus cinase. Ao reduzir a atividade de uma enzima no corpo denominada “Janus cinase”, RINVOQ diminui a inflamação nas seguintes doenças:

- Artrite reumatóide
- Artrite psoriática
- Espondilartrite axial,
  - Espondilartrite axial não-radiográfica
  - Espondilite anquilosante (EA, espondilartrite axial radiográfica)
- Dermatite atópica
- Colite ulcerosa
- Doença de Crohn

#### Artrite reumatóide

RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos com artrite reumatóide. A artrite reumatóide é uma doença que causa a inflamação das articulações. Se tiver artrite reumatóide ativa moderada a grave, poder-lhe-ão ser receitados em primeiro lugar outros medicamentos, um dos quais será habitualmente metotrexato. Se estes medicamentos não tiverem o efeito desejado, ser-lhe-á receitado RINVOQ isoladamente ou em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite reumatóide.

RINVOQ pode ajudar a reduzir a dor, a rigidez e o inchaço das suas articulações, a reduzir o cansaço e a abrandar os danos no osso e na cartilagem das suas articulações. Estes efeitos podem facilitar as suas atividades diárias normais e assim melhorar a sua qualidade de vida.

### Artrite psoriática

RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos com artrite psoriática. A artrite psoriática é uma doença que causa a inflamação das articulações e psoríase. Se tiver artrite psoriática ativa, poder-lhe-ão ser receitados em primeiro lugar outros medicamentos. Se estes medicamentos não tiverem o efeito desejado, ser-lhe-á receitado RINVOQ isoladamente ou em combinação com metotrexato para tratar a sua artrite psoriática.

RINVOQ pode ajudar a reduzir a dor, a rigidez e o inchaço nas suas articulações e à volta das mesmas, a dor e a rigidez na sua coluna, a erupção psoriática na pele e o cansaço, e pode abrandar os danos no osso e na cartilagem das suas articulações. Estes efeitos podem facilitar as suas atividades diárias normais e assim melhorar a sua qualidade de vida.

### Espondilartrite axial (espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante)

RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos com espondilartrite axial. A espondilartrite axial é uma doença que, essencialmente, causa inflamação na coluna. Se tiver espondilartrite axial ativa, poder-lhe-ão ser receitados em primeiro lugar outros medicamentos. Se estes medicamentos não tiverem o efeito desejado, ser-lhe-á receitado RINVOQ para tratar a sua espondilartrite axial.

RINVOQ pode ajudar a reduzir a dor nas costas, a rigidez e a inflamação na sua coluna. Estes efeitos podem facilitar as suas atividades diárias normais e assim melhorar a sua qualidade de vida.

### Dermatite atópica

RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida como eczema atópico. RINVOQ pode ser utilizado com medicamentos para o eczema que se aplicam na pele ou pode ser utilizado isoladamente.

Tomar RINVOQ pode melhorar o estado da sua pele, e reduzir a comichão e as erupções cutâneas. RINVOQ pode ajudar a melhorar os sintomas de dor, ansiedade e depressão que podem ocorrer nas pessoas com dermatite atópica. RINVOQ também pode ajudar a melhorar a sua perturbação do sono e qualidade de vida no geral.

### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso. RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos com colite ulcerosa que não tenham obtido uma resposta suficiente ou que não tenham tolerado a terapêutica anterior.

RINVOQ pode ajudar a reduzir os sinais e sintomas da doença, incluindo fezes com sangue, dor abdominal e a necessidade e o número de vezes que vai à casa de banho. Estes efeitos podem permitir as suas atividades diárias normais e reduzir a fadiga.

### Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória que pode envolver qualquer parte do aparelho digestivo, mas que afeta com maior frequência os intestinos. RINVOQ é utilizado no tratamento de adultos com doença de Crohn que não tenham obtido uma resposta suficiente ou que não tenham tolerado a terapêutica anterior.

RINVOQ pode ajudar a reduzir os sinais e sintomas da doença, incluindo a necessidade e o número de vezes que vai à casa de banho, a dor abdominal e a inflamação do revestimento dos seus intestinos. Estes efeitos podem permitir as suas atividades diárias normais e reduzir a fadiga.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar RINVOQ**

### **Não tome RINVOQ**

- se tem alergia a upadacitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

- se tem uma infecção grave (como pneumonia ou infecção bacteriana da pele)
- se tem tuberculose ativa (TB)
- se tem problemas de fígado graves
- se está grávida (consulte a secção Gravidez, amamentação e contraceção)

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante o tratamento com RINVOQ se:

- tem uma infecção ou se tem infeções frequentemente. Informe o seu médico se apresentar sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço superior ao habitual ou problemas nos dentes, uma vez que podem ser sinais de infeção. RINVOQ pode reduzir a capacidade do seu organismo para combater as infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar a probabilidade de ocorrência de uma nova infeção. Se tem diabetes ou idade igual ou superior a 65 anos, poderá ter uma maior probabilidade de infeções
- teve tuberculose ou esteve em contacto próximo com alguém com tuberculose. O seu médico irá testá-lo quanto à presença de tuberculose antes de iniciar RINVOQ e poderá repetir os testes durante o tratamento
- teve uma infeção por herpes zoster (zona), pois RINVOQ pode permitir que ela reapareça. Fale com o seu médico se tiver uma erupção dolorosa na pele com bolhas, pois podem ser sinais de zona
- tem ou teve hepatite B ou C
- foi vacinado recentemente ou planeia ser vacinado (imunização) - isto deve-se ao facto de as vacinas vivas não serem recomendadas durante a utilização de RINVOQ
- tem ou teve cancro, fumar ou tiver sido fumador, uma vez que o seu médico falará consigo para determinar se RINVOQ é adequado para si
- foi observado cancro de pele não-melanoma em doentes a tomar RINVOQ. O seu médico poderá recomendar exames regulares à pele enquanto estiver a tomar RINVOQ. Se surgirem lesões novas na pele durante ou após a terapêutica, ou se ocorrer alteração do aspeto de lesões existentes, informe o seu médico
- tem ou teve problemas de coração, uma vez que o seu médico falará consigo para determinar se RINVOQ é adequado para si
- o seu fígado não funcionar bem como deveria
- já teve previamente coágulos de sangue nas veias das suas pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar) ou tem um risco acrescido de desenvolver esta condição (por exemplo, se foi recentemente submetido a uma grande cirurgia, se utilizar contraceptivos hormonais/terapêutica hormonal de substituição, se uma perturbação da coagulação tiver sido identificada em si ou nos seus parentes próximos). O seu médico falará consigo para determinar se RINVOQ é adequado para si. Informe o seu médico se sentir falta de ar subitamente ou dificuldade em respirar, dor no peito ou dor na parte superior das costas, inchaço das pernas ou braços, dor ou sensibilidade ao toque nas pernas, ou vermelhidão ou descoloração nas pernas ou braços, uma vez que estes podem ser sinais de coágulos de sangue nas veias
- tem problemas nos rins
- tem dores de estômago (abdominais) inexplicáveis, tem ou teve diverticulite (inflamação dolorosa nas pequenas bolsas no revestimento dos seus intestinos) ou úlceras no seu estômago ou intestinos, ou se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, informe um médico imediatamente:

- sintomas como erupção na pele (comichão), dificuldade em respirar, ou inchaço dos lábios, língua ou garganta podem indicar a ocorrência de uma reação alérgica. Algumas pessoas que tomaram RINVOQ apresentaram reações alérgicas graves. Se tiver alguns destes sintomas durante o tratamento com RINVOQ, pare de tomar RINVOQ e procure ajuda médica urgentemente
- dor de estômago intensa especialmente acompanhada de febre, náuseas e vômitos.

### **Análises ao sangue**

Terá de fazer análises ao sangue antes de começar a tomar RINVOQ ou durante o tratamento. Estas servem para verificar se tem uma baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia), uma baixa

contagem de glóbulos brancos (neutropenia ou linfopenia), muita gordura no sangue (colesterol) ou níveis elevados de enzimas do fígado. Estas análises servem para verificar que o tratamento com RINVOQ não está a causar problemas.

### **Idosos**

Existe uma taxa de infeção mais elevada nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Informe o seu médico assim que detetar quaisquer sinais ou sintomas de uma infeção.

Os doentes com idade igual ou superior a 65 anos podem ter um risco acrescido de infeções, problemas de coração, incluindo ataque cardíaco, e alguns tipos de cancro. O seu médico falará consigo para determinar se RINVOQ é adequado para si.

### **Crianças e adolescentes**

Não se recomenda a utilização de RINVOQ em crianças com menos de 12 anos de idade ou adolescentes que pesem menos de 30 kg com dermatite atópica. Não existem estudos sobre a utilização nestes doentes.

Não se recomenda a utilização de RINVOQ em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilartrite axial (espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante), colite ulcerosa ou doença de Crohn. Não existem informações sobre a utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e RINVOQ**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem reduzir a eficácia de RINVOQ ou aumentar o risco de efeitos indesejáveis. É muito importante que fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para tratar infeções fúngicas (tais como itraconazol, posaconazol ou voriconazol)
- medicamentos para tratar infeções bacterianas (tais como claritromicina)
- medicamentos para tratar a síndrome de Cushing (tais como cetoconazol)
- medicamentos para tratar a tuberculose (tais como rifampicina)
- medicamentos para tratar convulsões ou crises epiléticas (tais como fenitoína)
- medicamentos que afetam o seu sistema imunitário (tais como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus)
- medicamentos que podem aumentar o seu risco de perfuração gastrointestinal ou diverticulite, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (geralmente utilizados para tratar condições dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos ou articulações) e/ou opioides (utilizados para tratar dores intensas), e/ou corticosteroides (geralmente utilizados para tratar condições inflamatórias)
- medicamentos para tratar a diabetes ou se tem diabetes. O seu médico pode decidir se necessita de menos medicação antidiabética enquanto estiver a tomar upadacitinib.

Se algum dos pontos anteriores se aplica a si ou não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RINVOQ.

### **Gravidez, amamentação e contraceção**

#### Gravidez

RINVOQ não pode ser utilizado durante a gravidez.

#### Amamentação

Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar RINVOQ enquanto estiver a amamentar, uma vez que se desconhece se este medicamento passa para o leite materno. Consulte o seu médico para decidirem se deve amamentar ou utilizar RINVOQ. Não deverá fazer as duas coisas em simultâneo.

### Contraceção

Se for uma mulher em idade fértil, tem de utilizar contraceção eficaz para evitar engravidar durante o tratamento com RINVOQ e durante, pelo menos, 4 semanas após a sua última dose de RINVOQ. Se engravidar durante este período, consulte imediatamente o seu médico.

Se a sua criança tiver a primeira menstruação durante o tratamento com RINVOQ, deve informar o médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

RINVOQ não tem efeitos ou tem efeitos limitados sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **3. Como tomar RINVOQ**

**Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.** Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Que quantidade tomar**

Se tem artrite reumatóide, artrite psoriática ou espondilartrite axial (espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante)

A dose recomendada é um comprimido de 15 mg, uma vez por dia.

### Se tem dermatite atópica

#### *Adultos:*

A dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg, conforme prescrito pelo seu médico, na forma de um comprimido, uma vez por dia.

O seu médico pode aumentar ou diminuir a sua dose, dependendo do efeito do medicamento.

#### *Idosos:*

Se tem 65 anos de idade ou mais, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia.

*Adolescentes (com idades entre os 12 e os 17 anos) com um peso mínimo de 30 kg:*

A dose recomendada é um comprimido de 15 mg, uma vez por dia.

### Se tem colite ulcerosa

A dose recomendada é um comprimido de 45 mg, uma vez por dia, durante 8 semanas. O seu médico pode decidir prolongar a dose inicial de 45 mg por mais 8 semanas (num total de 16 semanas). Isto será seguido por um comprimido de 15 mg ou de 30 mg, uma vez por dia, para o seu tratamento a longo prazo. O seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose dependendo da sua resposta ao medicamento.

#### *Idosos:*

Se tem 65 anos de idade ou mais, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia, para o seu tratamento a longo prazo.

O seu médico pode reduzir a sua dose se sofrer de problemas nos rins, ou se tomar determinados medicamentos.

### Se tem doença de Crohn

A dose recomendada é de um comprimido de 45 mg, uma vez por dia, durante 12 semanas. Isto será seguido por um comprimido de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, para o seu tratamento a longo



prazo. O seu médico poderá aumentar ou diminuir a sua dose dependendo da sua resposta ao medicamento.

#### *Idosos:*

Se tem 65 anos de idade ou mais, a dose recomendada é de 15 mg, uma vez por dia, para o seu tratamento a longo prazo.

O seu médico pode reduzir a sua dose se sofrer de problemas nos rins, ou se tomar determinados medicamentos.

#### **Como tomar**

- Engula o comprimido inteiro com água. Não divida, esmague, mastigue ou parta o comprimido antes de o engolir, uma vez que isso pode afetar a quantidade de medicamento que entra no seu corpo.
- Para o ajudar a lembrar-se de tomar RINVOQ, tome-o todos os dias à mesma hora.
- Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Não engolir o dessecante.
- Evite alimentos ou bebidas com toranja enquanto estiver a tomar (ou a receber tratamento com) RINVOQ, uma vez que podem aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis ao aumentar a quantidade de medicamento no seu corpo.

#### **Se tomar mais RINVOQ do que deveria**

Se tomar mais RINVOQ do que deveria, contacte o seu médico. Poderá ter alguns dos efeitos indesejáveis indicados na secção 4.

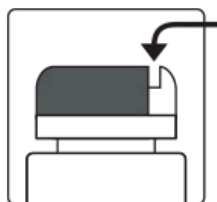
#### **Caso se tenha esquecido de tomar RINVOQ**

- Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar.
- Se se esquecer de tomar durante um dia inteiro, omita a dose de que se esqueceu e tome apenas uma dose única no dia seguinte, como habitualmente.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

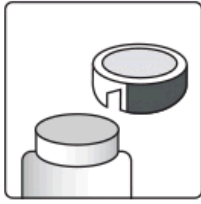
#### **Se parar de tomar RINVOQ**

Não pare de tomar RINVOQ a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

#### **Como abrir o frasco**



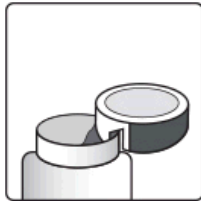
**Instrumento de corte da película - na tampa do frasco**



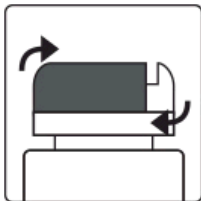
### 1. Como perfurar a película

**1a.** Remova a tampa do frasco fazendo pressão para baixo. Mantendo a pressão, rode a tampa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

**1b.** Vire a tampa e coloque o instrumento de corte junto ao rebordo da película de proteção.



**2.** Faça pressão para fazer um furo na película e mova o instrumento de corte à volta do rebordo para continuar a cortar a película.



**3.** Quando tiver retirado o seu comprimido, volte a colocar a tampa e feche o frasco.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, RINVOQ pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico ou procure imediatamente ajuda médica se tiver quaisquer sintomas de:

- infeção, tais como zona ou erupção dolorosa na pele com bolhas (herpes zoster) – frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção no pulmão (pneumonia), que poderá causar falta de ar, febre e tosse com muco – frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeção no sangue (sépsis) – pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas)
- reação alérgica (aperto no peito, pieira, inchaço dos lábios, língua ou garganta, comichão) – pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

### Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes:

#### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infeções da garganta e do nariz
- acne

#### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- cancro de pele não-melanoma
- tosse
- febre

- lesões herpéticas (herpes simplex)
- sentir indisposição no estômago (náuseas)
- aumento de uma enzima denominada creatina cinase, revelado por análises ao sangue
- contagem baixa de glóbulos brancos, revelada por análises ao sangue
- níveis aumentados de colesterol (um tipo de gordura no sangue), revelado por análises
- níveis aumentados de enzimas do fígado, revelados por análises ao sangue (sinal de problemas no fígado)
- aumento de peso
- inflamação (inchaço) dos folículos do cabelo
- gripe (influenza)
- anemia
- dor de barriga (abdômen)
- fadiga (sensação de cansaço e fraqueza anormais)
- dor de cabeça
- urticária
- infecção do trato urinário
- erupção na pele

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- candidíase na boca (manchas brancas na boca)
- níveis aumentados de triglicéridos (um tipo de gordura) no sangue, revelados por análises
- diverticulite (inflamação dolorosa de pequenas bolsas no revestimento do seu intestino)
- perfuração gastrointestinal (um buraco no intestino)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar RINVOQ**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no **rótulo** blister e na embalagem exterior após “EXP”.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar no blister de origem **ou frasco com a tampa bem fechada** para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de RINVOQ**

A substância ativa é upadacitinib.

#### RINVOQ 15 mg comprimidos de liberação prolongada

- Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 15 mg de upadacitinib.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
  - Revestimento por película: poli(álcool vinílico), macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).

#### RINVOQ 30 mg comprimidos de liberação prolongada

- Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 30 mg de upadacitinib.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
  - Revestimento por película: poli(álcool vinílico), macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172).

#### RINVOQ 45 mg comprimidos de liberação prolongada

- Cada comprimido de liberação prolongada contém upadacitinib hemi-hidratado, equivalente a 45 mg de upadacitinib.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, ácido tartárico, hipromelose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.
  - Revestimento por película: poli(álcool vinílico), macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de RINVOQ e conteúdo da embalagem**

#### RINVOQ 15 mg comprimidos de liberação prolongada

Os comprimidos de liberação prolongada de RINVOQ 15 mg são roxos, oblongos e biconvexos, com a gravação “a15” num dos lados.

Os comprimidos são fornecidos em blisters ou frascos.

RINVOQ está disponível em embalagens de 28 ou 98 comprimidos de liberação prolongada e em embalagens múltiplas de 84 comprimidos que contêm 3 embalagens cada com 28 comprimidos de liberação prolongada.

Cada blister-calendário contém 7 comprimidos.

RINVOQ está disponível em frascos de 30 comprimidos de liberação prolongada, com dessecante. Cada embalagem contém 1 frasco (embalagem de 30 comprimidos) ou 3 frascos (embalagem de 90 comprimidos).

#### RINVOQ 30 mg comprimidos de liberação prolongada

Os comprimidos de liberação prolongada de RINVOQ 30 mg são vermelhos, oblongos e biconvexos, com a gravação “a30” num dos lados.

Os comprimidos são fornecidos em blisters ou frascos.

RINVOQ está disponível em embalagens de 28 ou 98 comprimidos de liberação prolongada. Cada blister-calendário contém 7 comprimidos.

RINVOQ está disponível em frascos de 30 comprimidos de libertação prolongada, com dessecante. Cada embalagem contém 1 frasco (embalagem de 30 comprimidos) ou 3 frascos (embalagem de 90 comprimidos).

#### RINVOQ 45 mg comprimidos de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada de RINVOQ 45 mg são amarelos a amarelos mosqueados, oblongos e biconvexos, com a gravação “a45” num dos lados.

Os comprimidos são fornecidos em blisters ou frascos.

RINVOQ está disponível em embalagens de 28 comprimidos de libertação prolongada. Cada blister-calendário contém 7 comprimidos.

RINVOQ está disponível em frascos de 28 comprimidos de libertação prolongada, com dessecante. Cada embalagem contém 1 frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

#### **Fabricante**

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

AbbVie Logistics B.V.  
Zuiderzeelaan 53  
Zwolle, 8017 JV,  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel.: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Malta**

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

**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.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel.: +371 67605000

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Está também disponível informação pormenorizada e atualizada sobre este medicamento através da leitura do código QR, incluído abaixo ou na embalagem exterior, com um *smartphone*. A mesma informação está também disponível no seguinte URL: [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

Código QR a ser incluído

**Para ouvir ou ter acesso a uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão em letras grandes> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.**

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS  
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para upadacitinib, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Face aos dados disponíveis sobre hipoglicemia em doentes tratados para a diabetes, provenientes de pesquisa na literatura, notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma estreita relação temporal, *de-challenge* positivo e casos em que a terapêutica antidiabética foi descontinuada ou a dose reduzida, atendendo a um mecanismo de ação plausível e potencial efeito de classe, o PRAC considera que a relação causal entre upadacitinib e hipoglicemia em doentes tratados para a diabetes é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm upadacitinib deve ser retificada em conformidade.

Após revisão da recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a upadacitinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) upadacitinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.