ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 15 mg upadacytynibu.

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 30 mg upadacytynibu.

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 45 mg upadacytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Fioletowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie.

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Czerwone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie.

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółte do cętkowanych żółtych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a45” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub

więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs,* DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowe z dodatnim [RF+] lub ujemnym [RF-] wynikiem badania pod kątem obecności czynnika reumatoidalnego, rozszerzone nielicznostawowe) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Spondyloartropatia osiowa

Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej u dorosłych pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein,* CRP) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAIDs).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzna spondyloartropatia osiowa, ang. axial spondyloarthritis, AS)

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych pacjentów.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Łysienie plackowate

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu ciężkiego łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Bielactwo

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu niesegmentalnego bielactwa u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatia osiowa

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka zależy od masy ciała.

Tabela 1 Dawkowanie upadacytynibu u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku dwóch lat i starszych

Masa ciała pacjenta	**Schemat dawkowania**
10 do < 20 kg	3 mg (roztwór doustny 3 ml) dwa razy na dobę
20 do < 30 kg	4 mg (roztwór doustny 4 ml) dwa razy na dobę
≥ 30 kg	6 mg (roztwór doustny 6 ml) dwa razy na dobę lub 15 mg (jedna tabletka 15 mg) raz na dobę

Produkt leczniczy RINVOQ w postaci tabletek oraz produkt leczniczy RINVOQ w postaci roztworu doustnego nie są biorównoważne. Dlatego te dwie postacie farmaceutyczne nie mogą być stosowane zamiennie w przeliczeniu miligram do miligrama.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę w skojarzeniu ze stopniowo zmniejszanymi dawkami kortykosteroidów. Upadacytynibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby (patrz punkt 4.4).

Ze względu na przewlekły charakter olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg w monoterapii można kontynuować po odstawieniu kortykosteroidów.

Atopowe zapalenie skóry

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta.

- Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism,* VTE), ciężkiego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego *(*ang. *major adverse cardiac event,* MACE) i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4).
- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla pacjentów z dużym obciążeniem chorobą, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) lub pacjentów, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca.
- Dawka 15 mg jest zalecana u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała co najmniej 30 kg. Jeśli pacjent nie reaguje odpowiednio na dawkę 15 mg raz na dobę, dawkę można zwiększyć do 30 mg raz na dobę.
- Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Równoczesne terapie miejscowe
Upadacytynib może być stosowany z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Inhibitory kalcyneuryny do podawania miejscowego mogą być stosowane na obszarach wrażliwych, takich jak twarz, szyja, okolice między palcami i okolice narządów płciowych.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia upadacytynibem u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Łysienie plackowate

U pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 30 kg, zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta.

- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla pacjentów z dużym obciążeniem chorobą lub pacjentów, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca.
- Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące skuteczności są dostępne dla 24 tygodni leczenia. Stosunek korzyści do ryzyka leczenia należy ponownie oceniać w regularnych odstępach czasu, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Bielactwo

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 30 kg.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia upadacytynibem u każdego pacjenta, u którego nie obserwuje się korzyści terapeutycznych po 48 tygodniach leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Dawka indukcyjna
Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8., upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowy okres 8 tygodni (patrz punkt 5.1). Upadacytynib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.

Dawka podtrzymująca
Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:

- Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4).
- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę.
- Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Dawka indukcyjna
Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej po początkowym 12 tygodniowym leczeniu indukcyjnym, można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tygodni z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę. U tych pacjentów upadacytynib należy odstawić, jeśli nie stwierdzono dowodów korzyści terapeutycznej po 24 tygodniach leczenia.

Dawka podtrzymująca
Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:

- Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4).
- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami, ale którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4) lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę.

- Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.

Interakcje

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry przyjmujących silne inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna) zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, otrzymujących silne inhibitory CYP3A4, zalecana dawka indukcyjna wynosi 30 mg raz na dobę, a zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Rozpoczęcie podawania produktu

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC) wynosi < 0,5 x 10^9 komórek/l, bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi < 1 x 10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi < 8 g/dl (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Przerwanie podawania produktu

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.

Przerwanie podawania produktu może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych opisanych w Tabeli 2.

Tabela 2 Parametry laboratoryjne i zalecenia dotyczące monitorowania

Parametr laboratoryjny	**Postępowanie**	**Zalecenia dotyczące monitorowania**
Bezwzględna liczba neutrofili (ANC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ANC wynosi < 1 x 10^9 komórek/l i można je wznowić, gdy ANC powtórnie przekroczy tę wartość.	Oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie nie później niż 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Następnie poddać ocenie zgodnie z zasadami indywidualnego postępowania terapeutycznego.
Bezwzględna liczba limfocytów (ALC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ALC wynosi < 0,5 x 10^9 komórek/l i można je wznowić, gdy ALC powtórnie przekroczy tę wartość.	
Hemoglobina (Hb)	Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie Hb wynosi < 8 g/dl i można je wznowić, gdy stężenie Hb powtórnie przekroczy tę wartość.	

Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Zalecenia dotyczące monitorowania
Transaminazy wątrobowe	Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.	Oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego.
Lipidy	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	Oznaczyć 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatia osiowa
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Atopowe zapalenie skóry
W przypadku atopowego zapalenia skóry dawki powyżej 15 mg raz na dobę nie są zalecane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Łysienie plackowate
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności upadacytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.4).

Bielactwo
Dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna
W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna dawki powyżej 15 mg raz na dobę w terapii podtrzymującej nie są zalecane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności upadacytynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 5.2). Upadacytynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zgodnie z opisem przedstawionym w Tabeli 3. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i dlatego nie jest zalecane u tych pacjentów.

Tabela 3 Zalecana dawka w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek[a]

Wskazanie terapeutyczne	Zalecana dawka raz na dobę
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic,	15 mg

atopowe zapalenie skóry, łysienie plackowate i bielactwo	
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna	Dawka indukcyjna: 30 mg
	Dawka podtrzymująca: 15 mg
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	Dostosowanie dawki nie jest wymagane
[a] szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) 15 do < 30 ml/min/1,73 m^2	

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Upadacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci o masie ciała < 10 kg lub w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Dane nie są dostępne.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci w wieku poniżej 12 lat z atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym lub bielactwem. Dane nie są dostępne.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci i młodzieży w wieku 0 do poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane nie są dostępne.

Stosowanie produktu leczniczego RINVOQ u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.

Sposób podawania

Produkt leczniczy RINVOQ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Upadacytynib należy stosować, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia w przypadku następujących pacjentów:
- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak osoby palące obecnie lub osoby palące długotrwale w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i śmiertelności, niezależnie od przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, co obserwowano w dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora kinazy janusowej (JAK)), upadacytynib należy stosować u tych pacjentów jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych istnieje podwyższone ryzyko działań niepożądanych podczas podawania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę. W związku z tym dla tej grupy pacjentów zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne JAK i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc (patrz punkt 4.8) i zapalenie tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i posocznicy. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjenta z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć

odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan pacjenta i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Większą częstość występowania ciężkich zakażeń obserwowano po podaniu upadacytynibu w dawce 30 mg w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u pacjentów w podeszłym wieku oraz ogólnie u pacjentów z cukrzycą należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 4.2).

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień (patrz punkt 5.1).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib, zgłaszano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe.

W dużym randomizowanym, badaniu klinicznym tofacytynibu (innego inhibitora JAK) prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami czynnika martwicy guza (ang. *tumour necrosis factor,* TNF).

Większą częstość występowania nowotworów złośliwych obserwowano u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 30 mg niż u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów mających inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie) upadacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Rak skóry niebędący czerniakiem (NMSC)

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano przypadki niemelanocytowych nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Większą częstość występowania NMSC obserwowano w przypadku upadacytynibu w dawce 30 mg w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u ≤ 1% pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofili (ANC) < 1 x 10^9 komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) < 0,5 x 10^9 komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u pacjentów z wartościami ANC < 1 x 10^9 komórek/l, ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których może wystąpić ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. u pacjentów z chorobą uchyłkową, z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub opioidy). Pacjenci z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna są narażeni na zwiększone ryzyko perforacji jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano występowanie MACE.

W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano wyższą częstość występowania MACE, definiowanych jako zgon z powodu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction,* MI) i niezakończony zgonem udar w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

Z tego powodu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (patrz punkt 4.8). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność (patrz punkt 4.2, aby sprawdzić zalecenia dotyczące monitorowania).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

Należy oznaczyć aktywność aminotransferaz wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE).

W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano zależną od dawki wyższą częstość występowania VTE, w tym DVT i PE, w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub występowania nowotworu złośliwego (patrz również punkt 4.4 „Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe” i „Nowotwory złośliwe”) upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka innego niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienia nowotworów złośliwych upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka inne niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienie nowotworu złośliwego to przebyta VTE, pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, unieruchomieni, stosujący skojarzone hormonalne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Pacjentów należy okresowo ponownie oceniać w trakcie leczenia upadacytynibem pod kątem zmian ryzyka VTE. Należy niezwłocznie ocenić pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE oraz zakończyć leczenie u pacjentów z podejrzeniem VTE niezależnie od dawki.

Niedrożność żył siatkówki

U pacjentów leczonych inhibitorami JAK, w tym upadacytynibem, zgłaszano niedrożność żył siatkówki. Należy poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na niedrożność żył siatkówki.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących upadacytynib obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić leczenie upadacytynibem i zastosować odpowiednią terapię (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Hipoglikemia u pacjentów leczonych na cukrzycę

Istnieją doniesienia o hipoglikemii po rozpoczęciu stosowania inhibitorów JAK, w tym upadacytynibu, u pacjentów leczonych na cukrzycę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Pozostałości leków w kale

U pacjentów przyjmujących upadacytynib odnotowano przypadki pozostałości leku w kale lub worku stomijnym. Większość raportów opisywała anatomiczne (np. ileostomia, kolostomia, resekcja jelit) lub czynnościowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe ze skróconym czasem pasażu żołądkowo-jelitowego. Pacjentów należy poinstruować, aby skontaktowali się z fachowym personelem medycznym, jeśli pozostałości leku są wielokrotnie obserwowane. Pacjenci powinni być monitorowani klinicznie, a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Upadacytynibu w monoterapii nie należy stosować w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Kortykosteroidy należy podawać zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę upadacytynibu

Upadacytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Z tego względu, produkty lecznicze, które silnie hamują lub indukują CYP3A4 mogą wpływać na ekspozycję osoczową upadacytynibu.

Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna i grejpfrut). W badaniu klinicznym, podawanie upadacytynibu w skojarzeniu z ketokonazolem spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o 70% i 75%. U pacjentów przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 upadacytynib w postaci tabletek w dawce 15 mg raz na dobę lub w postaci roztworu doustnego w dawce 3 mg, 4 mg lub 6 mg dwa razy na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry lub łysieniem plackowatym leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 zaleca się stosowanie upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, stosujących silne inhibitory CYP3A4, zalecana dawka indukcyjna wynosi 30 mg raz na dobę, a zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są

one stosowane przez dłuższy okres. W trakcie leczenia upadacytynibem należy unikać jedzenia żywności i picia napojów zawierających grejpfruty.

Podawanie w skojarzeniu z induktorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zmniejszona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak ryfampina i fenytoina), co może prowadzić do zmniejszenia działania leczniczego upadacytynibu. W badaniu klinicznym, podanie w skojarzeniu upadacytynibu po wielokrotnych dawkach ryfampicyny (silny induktor CYP3A) spowodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o około 50% i 60%. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia zmian w aktywności choroby, jeśli upadacytynib jest podawany w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4.

Metotreksat i produkty lecznicze modyfikujące pH (np. środki zobojętniające sok żołądkowy lub inhibitory pompy protonowej) nie mają wpływu na ekspozycję osoczową upadacytynibu.

Możliwy wpływ upadacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podanie wielokrotnych dawek upadacytynibu 30 mg lub 45 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom miało ograniczony wpływ na osoczową ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A) (zmniejszenie AUC i C_{max} midazolamu o 24-26%) co wskazuje, że upadacytynib 30 mg lub 45 mg raz na dobę może wywierać słabe działanie indukujące CYP3A. W badaniu klinicznym, wartości AUC rozuwastatyny i atorwastatyny zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 23%, a wartość C_{max} rozuwastatyny zmniejszyła się o 23% po podaniu wielokrotnych dawek upadacytynibu 30 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom. Upadacytynib nie miał istotnego wpływu na C_{max} atorwastatyny lub ekspozycję osoczową na orto-hydroksyatorwastatynę (główny aktywny metabolit atorwastatyny). Podawanie wielokrotnych dawek upadacytynibu 45 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom prowadziło do ograniczonego wzrostu wartości AUC i C_{max} dekstrometorfanu (wrażliwy substrat CYP2D6) o odpowiednio 30% i 35% wskazując, że upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę wywiera słabe działanie hamujące na CYP2D6. Nie zaleca się zmiany dawki substratów CYP3A, substratów CYP2D6, rozuwastatyny lub atorwastatyny, gdy podawane są w skojarzeniu z upadacytynibem.

Upadacytynib nie ma istotnego wpływu na ekspozycję osoczową na etynyloestradiol, lewonorgestrel, metotreksat lub produkty lecznicze, które są substratami metabolizmu przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u pacjentki wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania upadacytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*.

Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy upadacytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Upadacytynib może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ podczas leczenia produktem RINVOQ mogą wystąpić zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*) oraz układowe (ang. *vertigo*) (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 2% pacjentów w co najmniej jednym wskazaniu z najwyższą częstością wśród przedstawionych wskazań) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg były zakażenia górnych dróg oddechowych (19,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (8,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (4,3%), zapalenie oskrzeli (3,9%), nudności (3,5%), neutropenia (2,8%), kaszel (2,2%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (2,2%) i hipercholesterolemia (2,2%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 2% pacjentów) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25,4%), trądzik (15,1%), opryszczka pospolita (8,4%), ból głowy (6,3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (5,5%), kaszel (3,2%), zapalenie mieszków włosowych (3,2%), ból brzucha (2,9%), nudności (2,7%), neutropenia (2,3%), gorączka (2,1%) i grypa (2,1%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 3% pacjentów) podczas stosowania upadacytynibu w dawkach 45 mg, 30 mg lub 15 mg były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,9%), gorączka (8,7%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (7,6%), niedokrwistość (7,4%), ból głowy (6,6%), trądzik (6,3%), półpasiec (6,1%), neutropenia (6,0%), wysypka (5,2%), zapalenie płuc (4,1%), hipercholesterolemia (4,0%), zapalenie oskrzeli (3,9%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (3,9%), zmęczenie (3,9%), zapalenie mieszków włosowych (3,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (3,5%), opryszczka pospolita (3,2%) oraz grypa (3,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na badaniach klinicznych oraz doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób dorosłych i młodzieży. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000). Częstości podane w Tabeli 4 oparte są na wyższej z częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu RINVOQ w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych (tabletka w dawce 15 mg), atopowego zapalenia skóry (tabletki w dawkach 15 mg i 30 mg), łysienia plackowatego (tabletki w dawkach 15 mg i 30 mg), bielactwa (tabletka w dawce 15 mg), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (tabletki w dawkach 15 mg, 30 mg i 45 mg) lub choroby Leśniowskiego-Crohna (tabletki w dawkach 15 mg, 30 mg i 45 mg). Jeśli zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania między wskazaniami, zostały one przedstawione w przypisach pod tabelą.

Tabela 4 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]	Zapalenie oskrzeli[a,b] Półpasiec [a] Opryszczka[a] Zapalenie mieszków włosowych Grypa Zakażenie układu moczowego Zapalenie płuc[a,h]	Kandydoza jamy ustnej Zapalenie uchyłków Posocznica	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak skóry niebędący czerniakiem[f]		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość[a] Neutropenia[a] Limfopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Pokrzywka[c,g]	Ciężkie reakcje nadwrażliwości[a,e]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia[a,b] Hiperlipidemia[a,b]	Hipertriglicerydemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy[a,j] Zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy układowe (ang. *vertigo*)[a]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha[a] Nudności	Perforacja przewodu pokarmowego[i]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik[a,c,d,g]	Wysypka[a]		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zmiana zabarwienia nasienia[l]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy[a,k]		
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność AlAT[b] Zwiększona aktywność AspAT[b] Zwiększenie masy ciała[g]		

[a] Przedstawione jako termin zgrupowany.
[b] W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności AlAT i AspAT była określana jako niezbyt często.
[c] W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często.
[d] W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często.
[e] Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy.
[f] Większość zdarzeń zgłaszano jako rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.
[g] U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania dla trądziku była określana jako często, a dla pokrzywki i zwiększenia masy ciała jako niezbyt często.
[h] Zapalenie płuc występowało często w chorobie Leśniowskiego-Crohna i niezbyt często w innych wskazaniach.
[i] Częstość występowania na podstawie badań klinicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna.
[j] Ból głowy występował bardzo często w badaniu dotyczącym olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.
[k] Częstość występowania na podstawie badania dotyczącego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.
[l] Zgłoszenia dotyczące zmiany zabarwienia nasienia, przeważnie na niebiesko, a rzadziej na zielono, występowały głównie u pacjentów przyjmujących upadacytynib w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Znaczenie kliniczne zmiany zabarwienia nasienia jest nieznane.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 pacjentów) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,7 zdarzenia na 100 pacjentolat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których pacjenci otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ≥ 3 x górna granica normy (GGN) w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Spośród 22 przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych większość miała charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AlAT i AspAT ≥ 3 x GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% pacjentów leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytynibem 15 mg było związane ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia. W badaniach kontrolowanych u pacjentów z początkowymi wartościami poniżej określonych limitów, zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu obserwowano co najmniej raz w okresie 12/14 tygodni u następujących odsetków pacjentów (w tym pacjentów z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 62% *vs.* 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 42% *vs.* 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 89% *vs.* 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- triglicerydy ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 25% *vs.* 15%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK. Zwiększone aktywności CPK > 5 x górna granica normy (GGN) odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności > 5 x GGN miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których pacjenci otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofili poniżej 1 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i < 0,1% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ANC < 1 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). Średnia liczba neutrofili zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofili utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów leczonych upadacytynibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem monoterapii obserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (odpowiednio 2,6 zdarzenia na 100 pacjentolat i 1,3 zdarzenia na 100 pacjentolat) i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (zwiększenie aktywności AlAT co najmniej 3. stopnia odpowiednio 1,4% i 0,4%).

Spondyloartropatia osiowa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynną spondyloartropatią osiową leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Zasadniczo profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52 tygodni wynosiła 5,7% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 10,7% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 5,9 zdarzenia na 100 pacjentolat i 10,5 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w ciągu 52 tygodni wynosiła 1,9% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 0,9% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 1,8 zdarzenia na 100 pacjentolat i 1,5 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania półpaśca w ciągu 52 tygodni wynosiła 5,3% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 2,7% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 5,9 zdarzenia na 100 pacjentolat i 3,0 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Atopowe zapalenie skóry

Zakażenia

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 39% i 43% w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 82,6 i 92,7 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,2 i 2,6 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, najczęściej ze zgłaszanych zakażeń oportunistycznych (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) był wyprysk opryszczkowy. W grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,7% i 0,8% w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) w okresie do 260. tygodnia w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,7 i 2,0 zdarzenia na 100 pacjentolat. Długookresowa częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,5 i 1,9 zdarzenia na 100 pacjentolat. Długookresowa częstość występowania półpaśca w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2 i 5,3 zdarzenia na 100 pacjentolat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zależne od dawki zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 x GGN), parametrów lipidowych, wartości CPK (> 5 x GGN) i neutropenia (ANC < 1 x 10^9 komórek/l) związane z leczeniem upadacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych.

Niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano po 16. tygodniu w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry. W 52. tygodniu średnie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości wyjściowych wyniosło 0,41 mmol/l dla upadacytynibu w dawce 15 mg i 0,56 mmol/l dla upadacytynibu w dawce 30 mg.

Łysienie plackowate

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawkach 15 mg i 30 mg obserwowany u pacjentów z łysieniem plackowatym był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Bielactwo

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg obserwowany u pacjentów z bielactwem był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U pacjentów z bielactwem leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg obserwowano częstsze występowanie hipercholesterolemii (3,4%) w porównaniu z placebo (2,0%).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był zasadniczo zgodny z profilem obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Większą częstość występowania półpaśca obserwowano w okresie 16 tygodni leczenia indukcyjnego w porównaniu z 8 tygodniami.

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania zakażeń w ciągu 8 tygodni w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła odpowiednio 20,7% i 17,5%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 40,4% i 44,2% w porównaniu z 38,8% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 64,5 oraz 77,8 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 8 tygodni zarówno w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo wynosiła 1,3%. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych ciężkich zakażeń. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,6% i 3,2% w porównaniu z 3,3% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,0 oraz 4,6 zdarzenia na 100 pacjentolat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas faz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego przez 8 tygodni częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg wynosiła 0,4% oraz 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca). W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym 52 tygodnie częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,8% w porównaniu z 0,8% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,3 oraz 0,6 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego w ciągu 8 tygodni częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg wynosiła 0,6% oraz 0% w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania półpaśca wynosiła 3,9% w trakcie 16-tygodniowego leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego przez 52 tygodnie częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,8% i 5,6% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,5 oraz 7,2 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Perforacja przewodu pokarmowego

W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 1 pacjenta leczonego placebo (1,5 na 100 pacjentolat) i u żadnego pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg. W długoterminowym badaniu przedłużonym zdarzenia zgłoszono u 1 pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 15 mg (0,1 na 100 pacjentolat) i u 1 pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 30 mg (< 0,1 na 100 pacjentolat).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego oraz leczenia podtrzymującego zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, zwiększona aktywność AlAT i/lub zwiększona aktywność AspAT (≥ 3 x GGN), wartości CPK (> 5 x GGN) oraz neutropenia (ANC < 1 x 10^9 komórek/l), związane z leczeniem upadacytynibem były ogólnie podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych choroby reumatologicznej oraz atopowego zapalenia skóry. Obserwowano zależne od dawki zmiany tych parametrów laboratoryjnych związane z dawkami 15 mg oraz 30 mg upadacytynibu.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego trwających do 8 tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 2,0% i 0,8% pacjentów w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 45 mg oraz placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym do 52 tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 1,6%, 1,2% i 0,8% pacjentów w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg oraz placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie zaobserwowano znaczących zmian średnich liczby limfocytów.

Zwiększone stężenie parametrów lipidowych obserwowano po 8 tygodniach leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg i ogólnie utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia upadacytynibem w dawkach 15 mg oraz 30 mg. W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego wśród pacjentów z początkowymi wartościami wyjściowymi poniżej określonych limitów obserwowano zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu co najmniej raz w okresie 8 tygodni (w tym pacjentów z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 49% *vs.* 11%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 27% *vs.* 9%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 79% *vs.* 36%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- triglicerydy ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 6% *vs.* 4%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych upadacytynibem był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa upadacytynibu.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie 12 tygodni w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i w grupie otrzymującej placebo wynosiła odpowiednio 1,9% i 1,7%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2% i 5,7% w porównaniu z 4,5% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na upadacytynib w dawce 45 mg w ramach leczenia indukcyjnego, wynosiła odpowiednio 5,1 i 7,3 zdarzenia na 100 pacjentolat. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami w badaniach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego były zakażenia żołądkowo-jelitowe.

Perforacja przewodu pokarmowego

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego fazy III perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 1 pacjenta (0,1%) leczonego upadacytynibem w dawce 45 mg i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo przez 12 tygodni. U wszystkich pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg (n=938) w badaniach leczenia indukcyjnego, perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 4 pacjentów (0,4%).

W długotrwałym kontrolowanym placebo okresie perforację przewodu pokarmowego zgłoszono w każdej z grup u 1 pacjenta otrzymującego placebo (0,7 na 100 pacjentolat), upadacytynib w dawce 15 mg (0,4 na 100 pacjentolat) i upadacytynib w dawce 30 mg (0,4 na 100 pacjentolat). U wszystkich pacjentów leczonych doraźnie upadacytynibem w dawce 30 mg (n=336) w wyniku długotrwałego leczenia zgłoszono perforację przewodu pokarmowego u 3 pacjentów (0,8 na 100 pacjentolat).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego oraz leczenia podtrzymującego zmiany w wynikach badań laboratoryjnych dotyczące zwiększonej aktywności AlAT i/lub zwiększonej aktywności AspAT (≥ 3 x GGN), wartości CPK (> 5 x GGN) i neutropenii (ANC < 1 x 10^9 komórek/l) oraz parametrów lipidowych związane z leczeniem upadacytynibem były na ogół podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących choroby reumatologicznej, atopowego zapalenia skóry

i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Obserwowano zależne od dawki zmiany tych parametrów laboratoryjnych związane z leczeniem upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego trwających do 12 tygodni zmniejszenie liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 2,2% i 2,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego, trwającym do 52 tygodni, zmniejszenie liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 4,6%, 5,2% i 1,8% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg oraz placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie obserwowano znaczących średnich zmian liczby limfocytów w miarę upływu czasu.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego, trwających do 12 tygodni, zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 2,7% i 1,4% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego w okresie obejmującym do 52 tygodni zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 1,4%, 4,4% i 2,8% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg i placebo. W badaniach klinicznych leczenie przerywano w odpowiedzi na stężenie Hb < 8 g/dl (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie obserwowano znaczących średnich zmian stężenia hemoglobiny w miarę upływu czasu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono, że ogólny odsetek działań niepożądanych był większy po zastosowaniu dawki 30 mg upadacytynibu w porównaniu z dawką 15 mg (patrz punkt 4.4).

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych z ciężkim łysieniem plackowatym.

Spośród 612 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych III fazy dotyczących bielactwa, 55 było w wieku 65 lat lub starszych, z czego 36 było leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w okresie kontrolowanym placebo. Ogólnie, częstość występowania poważnych i ciężkich działań niepożądanych u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była porównywalna w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i grupie otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Łącznie 122 dzieci i młodzieży (2 do < 18 lat) z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów było leczonych w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z jedną grupą leczenia, w którym osiągnięto 254,6 pacjentolat ekspozycji, z czego 113 pacjentów było poddanych ekspozycji na upadacytynib przez co najmniej jeden rok. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów leczonych upadacytynibem był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu.

Atopowe zapalenie skóry

W globalnych badaniach III fazy (n=343) i dodatkowych uzupełniających badaniach u młodzieży (n=198) leczono łącznie 541 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, z których 264 było narażonych na dawkę 15 mg, a 265 było narażonych na dawkę 30 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych w okresie do 260. tygodnia. Długookresowa częstość występowania działania niepożądanego dotyczącego brodawczaka skóry w okresie do 260. tygodnia w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,2% i 3,9% zdarzenia na 100 pacjentolat.

Łysienie plackowate

W kontrolowanych placebo badaniach fazy III leczono upadacytynibem łącznie 117 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg z łysieniem plackowatym, z których 62 było narażonych na dawkę 15 mg, a 57 było narażonych na dawkę 30 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych.

Bielactwo

W badaniach III fazy upadacytynibem w dawce 15 mg leczono łącznie 52 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg. 37 z nich otrzymywało upadacytynib w dawce 15 mg w okresie kontrolowanym placebo. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg obserwowany u nastolatków z bielactwem był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u nastolatków z atopowym zapaleniem skóry. Nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych u nastolatków leczonych upadacytynibem w okresie kontrolowanym placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych upadacytynib podawano w dawkach do wielkości umożliwiającej osiągnięcie dobowej wartości AUC równej AUC po podaniu 60 mg postaci o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Reakcje niepożądane były porównywalne do obserwowanych po podaniu mniejszych dawek i nie stwierdzono żadnych określonych działań toksycznych. Około 90% dawki upadacytynibu w krążeniu ogólnym jest eliminowane w ciągu 24 godzin po podaniu (w zakresie dawek ocenianych w badaniach klinicznych). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF03

Mechanizm działania

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.

W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Atopowe zapalenie skóry jest wywoływane przez cytokiny prozapalne (w tym IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN-γ), które przekazują sygnały poprzez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd. Cytokiny prozapalne, które przekazują sygnały za pośrednictwem szlaku JAK1, biorą udział w patologii łysienia plackowatego, chociaż pełna patofizjologia wciąż nie jest poznana. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje stan zapalny zależny od JAK, co umożliwia odrost włosów u pacjentów z łysieniem plackowatym. Cytokiny prozapalne, które przekazują sygnały za pośrednictwem szlaku JAK1, biorą udział w patogenezie bielactwa, chociaż pełna patofizjologia tego schorzenia wciąż nie jest w pełni poznana. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib blokuje sygnalizację cytokin i chemokin zależnych od JAK (np. IFNγ, IL-15, IL-7, CXCL9, CXCL10), co przywraca prawidłową funkcję melanocytów, a tym samym umożliwia stabilizację choroby i repigmentację. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN-γ) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patologii zapalnych chorób jelit. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej IL-6 oraz fosforylacji białka STAT5 indukowanej IL-7

U zdrowych ochotników podanie upadacytynibu (postać o natychmiastowym uwalnianiu) skutkowała zależnym od dawki i stężenia hamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej przez IL-6 (JAK1/JAK2) i fosforylacji białka STAT5 indukowanej przez IL-7 (JAK1/JAK3) w pełnej krwi. Maksymalne hamowanie zaobserwowano godzinę po podaniu dawki, a powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego nastąpił przed końcem odstępu między dawkami.

Limfocyty

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do 36. tygodnia leczenia upadacytynibem obserwowano niewielkie, przejściowe zwiększenie średniej wartości ALC w stosunku do wartości wyjściowej, a następnie podczas kontynuacji leczenia stopniowy powrót do wartości wyjściowych lub do nich zbliżonych.

Wysokoczułe białko C-reaktywne (hsCRP)

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów już po tygodniu leczenia upadacytynibem następowało zmniejszenie średnich stężeń hsCRP w porównaniu do wartości wyjściowych, które utrzymywało się na stałym poziomie podczas kontynuacji leczenia.

Badania szczepionek

Wpływ upadacytynibu na odpowiedź humoralną po podaniu adiuwantowej rekombinowanej szczepionki z glikoproteiną E przeciw półpaścowi oceniano u 93 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych w sposób stabilny upadacytynibem w dawce 15 mg. 98% pacjentów otrzymywało jednocześnie metotreksat. 49% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy na początku badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zadowalającą odpowiedzią humoralną zdefiniowaną jako ≥ 4-krotny wzrost stężenia miana anty-glikoproteiny E przed szczepieniem w 16. tygodniu (4 tygodnie po szczepieniu 2. dawką). Szczepienie pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg skutkowało zadowalającą odpowiedzią humoralną u 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) pacjentów w 16. tygodniu.

Wpływ upadacytynibu na humoralną odpowiedź po podaniu inaktywowanej skoniugowanej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) oceniano u 111 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych w sposób stabilny upadacytynibem w dawce 15 mg (n=87) lub 30 mg (n=24). 97% pacjentów (n=108) otrzymywało jednocześnie metotreksat. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zadowalającą odpowiedzią humoralną zdefiniowaną jako ≥ 2-krotny wzrost stężenia przeciwciał od wartości początkowej do tygodnia 4. w co najmniej 6 z 12 antygenów pneumokokowych (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Wyniki w 4. tygodniu wykazały zadowalającą odpowiedź humoralną u 67,5% (95% Cl: 57,4, 77,5) i 56,5% (95% Cl: 36,3, 76,8) pacjentów leczonych odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu 15 mg raz na dobę oceniano w pięciu randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, spełniających kryteria klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r. (patrz Tabela 5). W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci w wieku 18 lat lub starsi. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej 6 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów oraz rozpoznanie układowego zapalenia na podstawie zwiększenia stężenia hsCRP. Cztery badania obejmowały kontynuację leczenia do 5 lat, a jedno badanie (SELECT-COMPARE) obejmowało kontynuację leczenia do 10 lat.

Do analizy pierwotnej w każdym z tych badań włączono wszystkich uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę upadacytynibu lub placebo, a w celu oceny punktów końcowych w postaci danych kategorialnych posłużono się klasyfikacją „braku odpowiedzi na leczenie” (ang. *non-responder imputation*).

W badaniach III fazy, skuteczność upadacytynibu 15 mg raz na dobę była na ogół podobna do obserwowanej w przypadku stosowania upadacytynibu 30 mg raz na dobę.

Tabela 5 Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania	Populacja (n)	Ramiona leczenia	Główne parametry oceny końcowej
SELECT-EARLY	Uprzednio nieleczeni MTX[a] (947)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • MTX Monoterapia	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 24. tygodniu • Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) • ACR50 • Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS) • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR[b] (648)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • MTX Monoterapia	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 14. tygodniu • Remisja kliniczna (DAS28-CRP) • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Poranna sztywność
SELECT-NEXT	csDMARD-IR[c] (661)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • Placebo Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu • Remisja kliniczna (DAS28-CRP) • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktywność choroby (CDAI) • Poranna sztywność • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1 629)	• Upadacytynib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Pacjenci przyjmowali jednocześnie MTX	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 12. tygodniu • Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) • ACR20 • Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) *vs.* adalimumab • Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS) • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktywność choroby (CDAI) • Poranna sztywność • FACIT-F

Nazwa badania	Populacja (n)	Ramiona leczenia	Główne parametry oceny końcowej
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR[e] (499)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • Placebo Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SP-36 PCS

Skróty: ACR20 (lub 50) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 50%) wg *American College of Rheumatology* bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying anti-rheumatic drug*); CRP = białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*); DAS28 = wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. *Disease Activity Score 28 joints*); mTSS = zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*); csDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug*); HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), SF-36 PCS = funkcjonowanie fizyczne składowej skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. *Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary),* CDAI = wskaźnik aktywności klinicznej choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*), FACIT-F = funkcjonalna ocena terapii chorób przewlekłych – skala oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*), IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat, n = liczba losowa

[a] Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX lub otrzymali nie więcej niż trzy tygodniowe dawki MTX

[b] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na MTX

[c] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na csDMARDs; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów), jeśli ekspozycja była ograniczona (< 3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku

[d] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie MTX; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD (z wyjątkiem adalimumabu) kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów w badaniu), jeśli ekspozycja była ograniczona (< 3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku

[e] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub go nie tolerowali

Odpowiedź kliniczna

Remisja i niska aktywność choroby

W badaniach klinicznych istotnie większe odsetki pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągały zarówno niską aktywność choroby (DAS28-CRP ≤ 3,2), jak i remisję kliniczną (DAS28-CRP < 2,6) w porównaniu z otrzymującymi placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 6). W porównaniu ze stosowaniem adalimumabu, osiągnięto istotnie wyższe wskaźniki niskiej aktywności choroby w 12. tygodniu w badaniu SELECT-COMPARE. Ogółem, odsetki zarówno niskiej aktywności choroby, jak i remisji klinicznej były spójne w populacjach pacjentów otrzymujących MTX lub nie. Po 3 latach, 297/651 (45,6%) i 111/327 (33,9%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub adalimumabem w badaniu SELECT COMPARE oraz 216/317 (68,1%) i 149/315 (47,3%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub MTX w monoterapii w badaniu SELECT-EARLY. Wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu, niska aktywność choroby i remisja kliniczna utrzymywały się przez 3 lata.

Odpowiedź ACR

We wszystkich badaniach więcej pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągnęło odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach w porównaniu do otrzymujących placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 6). Czas do rozpoczęcia skutecznego działania mierzonego tymi parametrami był krótki, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu dla ACR20. Zaobserwowano stałe i stabilne odsetki odpowiedzi (z leczeniem MTX lub bez), a odpowiedzi ACR20/50/70 utrzymywały się przez 3 lata wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu.

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało poprawą w poszczególnych komponentach ACR, w tym liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej ocenie przez pacjenta i lekarza, HAQ-DI, ocenie dolegliwości bólowych i hsCRP.

Tabela 6 Odpowiedź i remisja

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

Skróty: ACR20 (lub 50 lub 70) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 50% lub ≥ 70%) wg *American College of Rheumatology*; ADA = adalimumab; CDAI = kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*); CR = remisja kliniczna (ang. *Clinical Remission*); CRP = białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*), DAS28 = wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. *Disease Activity Score 28 joints*); IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*), LDA = niska aktywność choroby (ang. *Low Disease Activity*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

[a] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
[b] SELECT-MONOTHERAPY
[c] SELECT-EARLY
[d] SELECT-COMPARE
[e] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[f] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[g] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[h] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* adalimumab
[i] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* adalimumab
[j] nominalna wartość p≤ 0,05 upadacytynib *vs.* adalimumab
[k] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[l] nominalna wartość p≤ 0,05 upadacytynib *vs.* MTX
Uwaga: Dane z 48. tygodnia uzyskane na podstawie analizy z zestawu pełnej analizy (ang. *Full Analysis set*, FAS) według randomizowanej grupy kwalifikowanej jako grupy braku odpowiedzi.

Odpowiedź radiologiczna

Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score,* mTSS) i jej składowych - skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej w 24./26. tygodniu oraz w 48. tygodniu w badaniach SELECT-EARLY i SELECT-COMPARE.

Leczenie upadacytynibem 15 mg skutkowało istotnie większym zahamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu z placebo, gdy stosowano w skojarzeniu MTX w badaniu SELECT-COMPARE oraz w monoterapii w porównaniu z MTX w badaniu SELECT-EARLY (Tabela 7). Analizy skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS ≤ 0) był istotnie wyższy w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg w obydwu badaniach. Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów utrzymywało się do 96. tygodnia w obu badaniach u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg (na podstawie dostępnych wyników od 327 pacjentów z badania SELECT-COMPARE i 238 pacjentów z badania SELECT-EARLY).

Tabela 7 Zmiany w badaniu radiologicznym

Badanie	**SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX**		**SELECT COMPARE MTX-IR**		
Leczona grupa	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania					
Tydzień 24[b]/26[c]	0,7	0,1[f]	0,9	0,2[g]	0,1
Tydzień 48	1,0	0,03[e]	1,7	0,3[e]	0,4
Odsetek pacjentów bez postępu choroby widocznego w badaniu radiologicznym[d]					
Tydzień 24[b]/26[c]	77,7	87,5[f]	76,0	83,5[f]	86,8
Tydzień 48	74,3	89,9[e]	74,1	86,4[e]	87,9

Skróty: ADA = adalimumab; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacytynib
[a] Wszystkie dane z 48. tygodnia, dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS ≤ 0
[e] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[f] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[g] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało istotnie większą mierzoną za pomocą HAQ-DI poprawą w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu z komparatorami (patrz Tabela 8). Poprawa HAQ-DI utrzymywała się przez 3 lata u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg na podstawie dostępnych wyników z badań SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY.

Tabela 8 Średnia zmiana w HAQ-DI[a,b] od rozpoczęcia badania

Badanie	**SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX**		**SELECT MONO MTX-IR**		**SELECT NEXT csDMARD-IR**		**SELECT COMPARE MTX-IR**			**SELECT BEYOND BIO-IR**	
Leczona grupa	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Punktacja wyjściowa, średnia	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1.5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Tydzień 12[c]/14[d]	-0,5	-0,8[h]	-0,3	-0,7[g]	-0,3	-0.6[g]	-0,3	-0,6[g,i]	-0,5	-0,2	-0,4[g]
Tydzień 24[e]/26[f]	-0,6	-0,9[g]					-0,3	-0,7[h,i]	-0,6		

Skróty: ADA = adalimumab; HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index)*; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacytynib

[a] Wykazane dane to średnie wartości

[b] „Kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności": 0=najlepsza ocena, 3=najgorsza ocena; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, dosięganie przedmiotów, chwytanie oraz aktywności.

[c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[d] SELECT-MONOTHERAPY

[e] SELECT-EARLY

[f] SELECT-COMPARE

[g] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[h] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[i] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* adalimumab

W badaniach SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT i SELECT-COMPARE leczenie upadacytynibem 15 mg skutkowało istotnie większą poprawą w średnim czasie odczuwania porannej sztywności stawów, w porównaniu z placebo lub MTX.

W badaniach klinicznych pacjenci leczeni upadacytynibem stwierdzali istotną poprawę w zakresie jakości życia w samoocenie przy użyciu dotyczącej funkcjonowania fizycznego składowej skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. *Short Form (36) Health Survey,* SF-36) w porównaniu do placebo i MTX. Ponadto, pacjenci leczeni upadacytynibem zgłaszali znaczną poprawę zmęczenia ocenianego przy użyciu funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych – skali oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score,* FACIT-F) w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniach fazy III u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wszyscy pacjenci mieli czynne łuszczycowe zapalenie stawów przez co najmniej 6 miesięcy na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis,* CASPAR), co najmniej 3 bolesne i 3 obrzęknięte stawy oraz czynną lub stwierdzoną w wywiadzie łuszczycę plackowatą. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których w 12. tygodniu uzyskano odpowiedź ACR20.

SELECT-PsA 1 było 24-tygodniowym badaniem prowadzonym u 1705 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden niebiologiczny lek DMARD. Na etapie wyjściowym 1393 (82%) pacjentów przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny lek DMARD, 1084 (64%) pacjentów przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 311 (18%) pacjentów stosowano monoterapię. Pacjenci przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę, adalimumab lub placebo. W 24. tygodniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu SELECT-PsA 1 możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 5 lat.

SELECT-PsA 2 było 24-tygodniowym badaniem prowadzonym u 642 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali takiego leczenia na co najmniej jeden biologiczny lek DMARD. Na etapie wyjściowym 296 (46%) pacjentów przyjmowało jednocześnie co najmniej jeden niebiologiczny lek DMARD, 222 (35%) pacjentów przyjmowało jednocześnie jedynie MTX, a u 345 (54%) pacjentów stosowano monoterapię. Pacjenci przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę lub placebo. W 24. tygodniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono w sposób zaślepiony do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W badaniu SELECT-PsA 2 możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 3 lat.

Odpowiedź kliniczna

W obu badaniach w 12. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ACR20 w porównaniu z placebo (Tabela 9). Czas do rozpoczęcia skutecznego działania mierzonego tymi parametrami był krótki, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 2. tygodniu dla ACR20.

Leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg spowodowało poprawę w zakresie poszczególnych składowych kryteriów ACR, w tym liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej oceny dokonywanej przez pacjenta i lekarza, HAQ-DI, oceny dolegliwości bólowych i hsCRP, w porównaniu z placebo.

W badaniu SELECT-PsA 1 w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, stosowanie upadacytynibu w dawce 15 mg było równoważne stosowaniu adalimumabu; nie udało się jednak wykazać nadrzędności w stosunku do adalimumabu.

W obu badaniach w pierwszorzędowym punkcie końcowym i głównym drugorzędowym punkcie końcowym obserwowano spójne odpowiedzi zarówno w przypadku monoterapii, jak i stosowania produktu w skojarzeniu z metotreksatem.

Skuteczność stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg wykazano niezależnie od ocenianych podgrup, w tym wyjściowych wartości wskaźnika BMI i hsCRP oraz liczby wcześniej stosowanych niebiologicznych leków DMARD (≤ 1 lub > 1).

Tabela 9 Odpowiedź kliniczna w badaniach SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

Badanie	**SELECT-PsA 1 niebiologiczne DMARD-IR**			**SELECT-PsA 2 bDMARD-IR**	
Leczona grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	36 (32; 41)	71 (66; 75)[f]	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Różnica względem placebo (95% CI)	35 (28; 41)[d, e]		-	33 (24; 42)[d, e]	
Tydzień 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Tydzień 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Tydzień 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Tydzień 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Tydzień 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
Tydzień 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MDA, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Tydzień 24	12 (9; 15)	37 (32; 41)[e]	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31)[e]
Tydzień 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (LEI = 0), % pacjentów (95% CI)[a]					
Tydzień 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
Tydzień 24	32 (27; 39)	54 (48; 60)[e]	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Tydzień 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Ustąpienie zapalenia palców (LDI = 0), % pacjentów (95% CI)[b]					
Tydzień 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Tydzień 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Tydzień 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, % pacjentów (95% CI)[c]					
Tydzień 16	21 (16; 27)	63 (56; 69)[e]	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61)[e]
Tydzień 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Tydzień 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, % pacjentów (95% CI)[c]					
Tydzień 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Tydzień 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Tydzień 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)

Skróty: ACR20 (lub 50 lub 70) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 50% lub ≥ 70%) wg *American College of Rheumatology*; ADA = adalimumab; bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie; MDA = minimalna aktywność choroby; PASI 75 (lub 90) = poprawa o ≥ 75% (lub ≥ 90%) wskaźnika powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

Pacjenci, którzy przerwali leczenie przydzielone podczas randomizacji lub w przypadku których nie uzyskano danych w tygodniu przeprowadzania oceny, zostali w analizie sklasyfikowani jako osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. W przypadku MDA, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych i ustąpienia zapalenia palców w 24./56. tygodniu uczestnicy, u których w 16. tygodniu stosowano lek doraźny, zostali w analizie sklasyfikowani jako osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.

[a] U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych na etapie wyjściowym (w przypadku badania SELECT-PsA 1 odpowiednio n = 241, 270 i 265 oraz w przypadku badania SELECT-PsA 2 odpowiednio n = 144 i 133)

Badanie	SELECT-PsA 1 niebiologiczne DMARD-IR	SELECT-PsA 2 bDMARD-IR
[b] U pacjentów z zapaleniem palców na etapie wyjściowym (w przypadku badania SELECT-PsA 1 odpowiednio n = 126, 136 i 127 oraz w przypadku badania SELECT-PsA 2 odpowiednio n = 64 i 55) [c] U pacjentów z łuszczycą zajmującą ≥ 3% powierzchni ciała na etapie wyjściowym (w przypadku badania SELECT-PsA 1 odpowiednio n = 211, 214 i 211 oraz w przypadku badania SELECT-PsA 2 odpowiednio n = 131 i 130) [d] Pierwszorzędowy punkt końcowy [e] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001, upadacytynib *vs.* placebo [f] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001, upadacytynib *vs.* adalimumab (test równoważności)		

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu SELECT-PsA 1 zahamowanie postępu uszkodzeń strukturalnych oceniono metodą radiologiczną i wyrażono jako zmianę w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) i jej komponentów, skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych.

W 24. tygodniu leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg skutkowało statystycznie istotnie większym zahamowaniem postępu uszkodzeń strukturalnych stawów w porównaniu z placebo (Tabela 10). Wyniki w skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS ≤ 0,5), był w 24. tygodniu wyższy w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Tabela 10 Zmiany widoczne w badaniu radiologicznym – badanie SELECT-PsA 1

Leczona grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)			
Tydzień 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07)[c]	0,01 (-0,11; 0,13)
Tydzień 56[a]	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Odsetek pacjentów bez postępu choroby widocznego w badaniu radiologicznym[b], % (95% CI)			
Tydzień 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Tydzień 56[a]	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Skróty: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacytynib [a] Wszystkie dane z 56. tygodnia dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej [b] Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS ≤ 0,5 [c] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001, upadacytynib *vs.* placebo			

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

W badaniu SELECT-PsA 1 w 12. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny wskaźnika HAQ-DI względem wartości wyjściowej (-0,42 [95% CI: -0,47, -0,37]) w porównaniu z placebo (-0,14 [95% CI: -0,18 -0,09]); wartość poprawy u pacjentów leczonych adalimumabem wyniosła -0,34 (95% CI: -0,38 -0,29). W badaniu SELECT-PsA 2 w 12. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wykazano statystycznie istotną poprawę na podstawie oceny wskaźnika HAQ-DI względem wartości wyjściowej (-0,30 [95% CI: -0,37, -0,24]) w porównaniu z placebo (-0,10 [95% CI: -0,16 -0,03]). Poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego utrzymano do 56. tygodnia w obu badaniach.

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono na podstawie kwestionariusza SF-36v2. W obu badaniach w 12. tygodniu u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg wystąpiła

statystycznie istotnie większa poprawa łącznego wyniku składowych dotyczących zdrowia fizycznego względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawę względem wartości wyjściowej utrzymano do 56. tygodnia w obu badaniach.

W obu badaniach w 12. tygodniu u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg wystąpiła statystycznie istotna poprawa wyniku dotyczącego zmęczenia w skali FACIT-F względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawę względem wartości wyjściowej utrzymano do 56. tygodnia w obu badaniach.

W badaniach SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2 na etapie wyjściowym zgłoszono występowanie postaci osiowej łuszczycowego zapalenia stawów odpowiednio u 31% i 34% pacjentów. W 24. tygodniu u pacjentów z postacią osiową łuszczycowego zapalenia stawów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wystąpiła poprawa wskaźnika aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,* BASDAI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawę względem wartości wyjściowej utrzymano do 56. tygodnia w obu badaniach.

Spondyloartropatia osiowa

Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniu w grupie pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z czynną nieradiograficzną spondyloartropatią osiową. Badanie SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) było 52-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym brało udział 314 pacjentów z czynną nieradiograficzną spondyloartropatią osiową, u których odpowiedź na co najmniej dwa NSAIDs była niewystarczająca lub nie tolerowali takiego leczenia lub stosowanie tych leków było przeciwwskazane. Pacjenci musieli mieć obiektywne objawy stanu zapalnego, o czym świadczyło podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) (zdefiniowane jako > górnej granicy normy) i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) i brak definitywnych radiograficznych dowodów strukturalnych uszkodzeń stawów krzyżowo-biodrowych. Pacjenci mieli czynną chorobę zdefiniowaną według wskaźnika aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,* BASDAI) wynoszącego ≥ 4 i łącznego wyniku oceny bólu pleców dokonywanej przez pacjenta wynoszącego ≥ 4 na podstawie wartości w numerycznej skali oceny (ang. *Numerical Rating Scale*, NRS) wynoszącej 0 – 10 podczas badania przesiewowego i wizyty początkowej. W punkcie wyjściowym pacjenci mieli objawy nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej od średnio 9,1 roku i 29,1% pacjentów przyjmowało jednocześnie csDMARD. 32,9% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na terapię bDMARD lub jej nie tolerowało. Pacjenci przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę lub placebo. W 52. tygodniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których w 14. tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie 40% wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society,* ASAS40). W badaniu możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 2 lat. Spośród pacjentów, którzy zostali początkowo losowo przydzieleni do grupy otrzymującej upadacytynib, 75% (117/156) w badaniu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) kontynuowało leczenie przez 2 lata.

Odpowiedź kliniczna

W badaniu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z placebo w tygodniu 14. (Tabela 11). Liczbową różnicę między leczonymi grupami zaobserwowano we wszystkich punktach czasowych od tygodnia 2. do tygodnia 14.

W 14. tygodniu leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg spowodowało poprawę w zakresie poszczególnych składowych kryteriów ASAS (ogólna ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta, łączny wynik oceny bólu pleców, stan zapalny i stan czynnościowy) oraz innych miar aktywności choroby, w tym hsCRP, w porównaniu z placebo.

Skuteczność stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg wykazano we wszystkich podgrupach, w tym podgrupach płci, wyjściowej wartości wskaźnika BMI, czasu utrzymywania się objawów nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej, wyjściowych wartości hsCRP, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego oraz wcześniejszego stosowania leków bDMARDs.

Tabela 11 Odpowiedź kliniczna w badaniu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Leczona grupa	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	157	156
ASAS40, % pacjentów (95% CI)[a]		
Tydzień 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Różnica względem placebo (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3)[b]	
Tydzień 52	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4)[d]
ASAS20, % pacjentów (95% CI)[a]		
Tydzień 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1)[b]
Częściowa remisja wg ASAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7)[c]
BASDAI 50, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1)[b]
Zmiana wyniku w skali ASDAS-CRP względem wartości wyjściowej (95% CI)		
Tydzień 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21)[b]
Choroba nieaktywna wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6)[c]
Niska aktywność choroby wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1)[b]

Skróty: ASAS20 (lub ASAS40) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 40%) wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*); ASDAS-CRP = skala aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa uwzględniająca stężenie białka C-reaktywnego; BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

[a] Odpowiedź ASAS20 (ASAS40) definiowana jest jako poprawa o ≥ 20% (≥ 40%) i bezwzględna poprawa względem wartości wyjściowej o ≥ 1 (≥ 2) jednostkę(-i) (zakres 0–10) w ≥ 3 z 4 kryteriów (ogólna ocena dokonywana przez pacjenta, łączny wynik oceny bólu pleców, stan czynnościowy i stan zapalny), bez pogorszenia w zakresie ewentualnego pozostałego kryterium (definiowane jako pogorszenie o ≥ 20% i ≥ 1 jednostkę w przypadku odpowiedzi ASAS20 lub o > 0 jednostek w przypadku odpowiedzi ASAS40).

[b] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001, upadacytynib *vs.* placebo

[c] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01, upadacytynib *vs.* placebo

[d] Nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynibu *vs*. placebo, zgodnie ze wstępnie określoną sekwencją badań kontrolowanych na wielokrotność

W przypadku binarnych punktów końcowych wyniki uzyskano na podstawie analizy przeprowadzonej metodą imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. W przypadku ciągłych punktów końcowych wyniki uzyskano na podstawie zmiany średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej z wykorzystaniem modeli mieszanych dla analizy wielokrotnych pomiarów.

Skuteczność utrzymywała się przez 2 lata, co oceniono na podstawie punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 11.

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

W 14. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wykazano znaczną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny wskaźnika BASFI względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo.

Pacjenci leczeni upadacytynibem w dawce 15 mg wykazali w tygodniu 14. znaczną poprawę pod względem łącznego wyniku oceny bólu pleców oraz nocnego bólu pleców w porównaniu z placebo.

Pacjenci leczeni upadacytynibem w dawce 15 mg wykazali w tygodniu 14. znaczną poprawę pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem oraz ogólnej jakości życia mierzonych odpowiednio za pomocą wskaźników zdrowia ASQoL oraz ASAS w porównaniu z placebo.

Poprawa wskaźnika BASFI, całkowitego i nocnego bólu pleców, wskaźników zdrowia ASQoL oraz ASAS utrzymywała się przez 2 lata.

Obiektywny pomiar stanu zapalnego

Objawy stanu zapalnego oceniono metodą rezonansu magnetycznego i wyrażano jako zmianę wskaźnika SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości wyjściowej. W 14. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg stwierdzono istotną poprawę w zakresie objawów stanu zapalnego w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych w porównaniu z placebo. Poprawa stanu zapalnego oceniana metodą rezonansu magnetycznego utrzymywała się przez 2 lata.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzna spondyloartropatia osiowa, ang. axial spondyloarthritis, AS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę oceniono w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badań u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa na podstawie wskaźnika BASDAI wynoszącego ≥ 4 i łącznego wyniku oceny bólu pleców dokonywanej przez pacjenta wynoszącego ≥ 4. W obu badaniach możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 2 lat.

SELECT-AXIS 1 było 14-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym u 187 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na co najmniej dwa NSAIDs była niewystarczająca, stosowanie tych leków było przeciwwskazane lub którzy nie tolerowali takiego leczenia i nie przyjmowali wcześniej biologicznych leków DMARD. Na etapie wyjściowym u pacjentów występowały objawy zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa średnio przez 14,4 roku, a około 16% pacjentów przyjmowało jednocześnie lek csDMARD. Pacjenci przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę lub placebo. W 14. tygodniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których w 14. tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie 40% wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*, ASAS40).

SELECT-AXIS 2 (AS) było 14-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym u 420 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy wcześniej otrzymywali leki bDMARD (u 77,4% wystąpił brak skuteczności do inhibitorów TNF lub inhibitora interleukiny 17 (IL-17i); 30,2% miało nietolerancję; 12,9% otrzymywało wcześniej dwa leki bDMARD, ale nie wykazywało braku skuteczności). W punkcie wyjściowym u pacjentów występowały objawy zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa średnio przez 12,8 roku, a około 31% pacjentów przyjmowało jednocześnie lek csDMARD. Pacjenci przyjmowali upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę lub placebo. W 14. tygodniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo przydzielono do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których w 14. tygodniu wystąpiła odpowiedź na poziomie 40% wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society,* ASAS40).

Spośród pacjentów, którzy zostali początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej upadacytynib, 72% (67/93) w badaniu SELECT-AXIS 1 i 77% (163/211) w badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) kontynuowało leczenie przez 2 lata.

Odpowiedź kliniczna

W obu badaniach w 14. tygodniu znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z placebo (Tabela 12). Liczbową różnicę między leczonymi grupami zaobserwowano od 2. tygodnia w badaniu SELECT-AXIS 1 i od 4. tygodnia w badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) w przypadku ASAS40.

W 14. tygodniu leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg spowodowało poprawę w zakresie poszczególnych składowych kryteriów ASAS (ogólna ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta, łączny wynik oceny bólu pleców, stan zapalny i stan czynnościowy) oraz innych miar aktywności choroby, w tym hsCRP, w porównaniu z placebo.

Skuteczność stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg wykazano niezależnie od ocenianych podgrup, w tym podgrupach płci, wyjściowej wartości wskaźnika BMI, czasu utrzymywania się objawów zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wyjściowych wartości hsCRP oraz wcześniejszego stosowania leków bDMARD.

Tabela 12 Odpowiedź kliniczna

Badanie	**SELECT-AXIS 1 Uprzednio nieleczeni bDMARD**		**SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR**	
Leczona grupa	**PBO**	**UPA 15 mg**	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	94	93	209	211
ASAS40, % pacjentów (95% CI)[a,b]				
Tydzień 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)
Różnica względem placebo (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5)[c]		26,4 (17,9; 34,9)[c]	
ASAS20, % pacjentów (95% CI)[a]				
Tydzień 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2)[e]	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8)[c]
Częściowa remisja wg ASAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4)[c]	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7)[c]
BASDAI 50, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3)[d]	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8)[c]
Zmiana wyniku w skali ASDAS-CRP względem wartości wyjściowej (95% CI)				
Tydzień 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28)[c]	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39)[c]
Choroba nieaktywna wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	0	16,1 (8,7; 23,6)[e]	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3)[c]
Niska aktywność choroby wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6)[f]	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8)[c]

Znaczna poprawa wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8)[e]	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5)[e]

[a] Odpowiedź ASAS20 (ASAS40) definiowana jest jako poprawa o ≥ 20% (≥ 40%) i bezwzględna poprawa względem wartości wyjściowej o ≥ 1 (≥ 2) jednostkę(-i) (zakres 0–10) w ≥ 3 z 4 kryteriów (ogólna ocena dokonywana przez pacjenta, łączny wynik oceny bólu pleców, stan czynnościowy i stan zapalny), bez pogorszenia w zakresie ewentualnego pozostałego kryterium (definiowane jako pogorszenie o ≥ 20% i ≥ 1 jednostkę w przypadku odpowiedzi ASAS20 lub o > 0 jednostek w przypadku odpowiedzi ASAS40).
[b] Pierwszorzędowy punkt końcowy
[c] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001, upadacytynib *vs.* placebo
[d] Kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01, upadacytynib *vs.* placebo
[e] Porównanie bez kontroli na wielokrotność
[f] Analiza post-hoc w badaniu SELECT-AXIS 1, bez kontroli na wielokrotność
W przypadku binarnych punktów końcowych wyniki w 14. tygodniu uzyskano na podstawie analizy przeprowadzonej metodą imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (SELECT-AXIS 1) oraz imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, w połączeniu z imputacją wielokrotną (SELECT-AXIS 2 [AS]). W przypadku ciągłych punktów końcowych wyniki w 14. tygodniu uzyskano na podstawie zmiany średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej z wykorzystaniem modeli mieszanych dla analizy wielokrotnych pomiarów.

W obu badaniach skuteczność utrzymywała się przez 2 lata według oceny za pomocą punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 12.

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i rezultaty związane ze zdrowiem

W obu badaniach w 14. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wykazano znaczną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny zmiany wskaźnika funkcjonalnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index,* BASFI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawa pod względem BASFI utrzymywała się przez 2 lata.

W badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w tygodniu 14. wykazano znaczną poprawę w zakresie łącznego wyniku oceny bólu pleców oraz nocnego bólu pleców w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie całkowitego bólu pleców i nocnego bólu pleców utrzymywała się przez 2 lata.

W badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w tygodniu 14 wykazano znaczną poprawę pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem oraz ogólnej jakości życia mierzonych odpowiednio za pomocą wskaźników zdrowia ASQoL oraz ASAS w porównaniu z placebo. Poprawa wskaźników zdrowia ASQoL oraz ASAS utrzymywała się przez 2 lata.

Zapalenie przyczepów ścięgnistych

W badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) u pacjentów z wcześniej istniejącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (n=310), leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w tygodniu 14. wykazano znaczną poprawę stanu zapalenia przyczepów ścięgnistych, mierzoną jako zmiana w skali Maastricht zapalenia przyczepów ścięgnistych w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawa w zakresie zapalenia przyczepów ścięgnistych utrzymywała się przez 2 lata.

Ruchomość kręgosłupa

W badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w tygodniu 14. wykazano znaczną poprawę pod względem ruchomości kręgosłupa, mierzonej za pomocą wskaźnika metrologicznego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI) w porównaniu z placebo. Poprawa BASMI utrzymywała się przez 2 lata.

Obiektywny pomiar stanu zapalnego

Objawy stanu zapalnego oceniono metodą rezonansu magnetycznego i wyrażano jako zmianę wskaźnika SPARCC dla kręgosłupa względem wartości wyjściowej. W obu badaniach w 14. tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg stwierdzono istotną poprawę w zakresie objawów stanu zapalnego w obrębie kręgosłupa w porównaniu z placebo. Poprawa stanu zapalnego oceniana za pomocą rezonansu magnetycznego utrzymywała się przez 2 lata.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę oceniano w badaniu SELECT-GCA — randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. SELECT-GCA (Okres 1.) to trwające 52 tygodnie badanie, w którym 428 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1:1 i podawano im raz na dobę upadacytynib w dawce 15 mg, upadacytynib w dawce 7,5 mg lub placebo. U wszystkich pacjentów stosowano leczenie podstawowe kortykosteroidami (prednizon lub prednizolon). W grupach otrzymujących upadacytynib stosowano ustalony wcześniej schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów w celu uzyskania dawki 0 mg po 26 tygodniach; w grupie leczonej placebo stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów celem osiągnięcia dawki 0 mg po 52 tygodniach. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję w tygodniu 52. definiowaną jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic od tygodnia 12. do 52 włącznie oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów. Pacjenci, którzy przedwcześnie przerwali leczenie objęte badaniem (upadacytynib lub placebo) lub nie dokonali oceny, zostali sklasyfikowani jako osoby nieodpowiadające na leczenie. Badanie obejmowało trwające 52 tygodnie badanie kontynuacyjne z zastosowaniem metody ślepej próby (Okres 2.) i trwało łącznie maksymalnie 2 lata.

Odpowiedź kliniczna

Leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg z trwającym 26 tygodni schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów okazało się nadrzędne, jeśli chodzi o uzyskanie utrzymującej się remisji bez stosowania kortykosteroidów w tygodniu 52. w porównaniu ze stosowaniem placebo i trwającym 52 tygodnie schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów (Tabela 13). Wyniki dla każdej składowej utrzymującej się remisji oraz utrzymującej się całkowitej remisji w tygodniu 52. były zgodne z tymi dla złożonych punktów końcowych. W przypadku utrzymującej się remisji w 52. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) podobny odsetek pacjentów w każdym ramieniu sklasyfikowano jako nieodpowiadających na leczenie z powodu przedwczesnego przerwania leczenia objętego badaniem (placebo: 19,6%; upadacytynib 15 mg: 20,1%) lub z powodu braku oceny (placebo: 0,9%; upadacytynib 15 mg: 0,5%).

Efekty leczenia w podgrupach (płeć, wiek, rasa, wcześniejsze stosowanie inhibitora interleukiny-6, pierwsze wystąpienie lub nawrót olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, wyjściowa dawka kortykosteroidów oraz olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic z towarzyszącą polimialgią reumatyczną lub bez niej) były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji badania.

U znacząco mniejszego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg z jednoczesnym schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów przez 26 tygodni wystąpiło do tygodnia 52. włącznie co najmniej jedno zaostrzenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo z jednoczesnym schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów przez 52 tygodnie. Ponadto ryzyko zaostrzenia w grupie upadacytynibu było

znacząco mniejsze w porównaniu z grupą placebo, jak wynika z pomiaru czasu do pierwszego zaostrzenia prowadzonego do tygodnia 52. włącznie (Tabela 13).

Tabela 13 Odpowiedź kliniczna w badaniu SELECT-GCA (Okres 1.)

Grupa leczenia	PBO + trwający 52 tygodnie schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów N=112	UPA 15 mg + trwający 26 tygodni schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów N=209	Różnica leczenia (95% CI)
Utrzymująca się remisja w tygodniu 52.[a]	29,0%	46,4%	17,1%[e] (6,3; 27,8)
Utrzymująca się całkowita remisja w tygodniu 52.[b]	16,1%	37,1%	20,7%[f] (11,3; 30,2)
Utrzymująca się całkowita remisja w tygodniu 52.[c]	19,6%	50,2%	30,3%[f] (20,4; 40,2)
Całkowita remisja w tygodniu 24.[c]	36,1%	57,2%	20,8%[f] (9,7; 31,9)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA do tygodnia 52. włącznie[d]			0,57[e,g] (0,399; 0,826)
Pacjenci z co najmniej jednym zaostrzeniem GCA do tygodnia 52. włącznie[d]	55,6%	34,3%	0,47[e,h] (0,29; 0,74)

Skróty: OB = odczyn Biernackiego; GCA (ang. *giant cell arteritis*) = olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; hsCRP (ang. *high sensitivity C-reactive protein*) = wysokoczułe białko C-reaktywne; PBO = placebo; UPA = upadacytynib

[a] Utrzymująca się remisja jest definiowana jako uzyskanie zarówno ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA od tygodnia 12. do 52. włącznie, jak i stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów

[b] Utrzymująca się całkowita remisja jest definiowana jako uzyskanie braku obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA od tygodnia 12. do 52. włącznie, normalizacja OB (do ≤ 30 mm/h; jeśli OB wynosi > 30 mm/h, a jego podwyższenie nie wynika z GCA, nadal możliwe jest spełnienie tego kryterium) od tygodnia 12. do tygodnia 52., normalizacja hsCRP do < 1 mg/dl bez wzrostów do ≥ 1 mg/dl (podczas 2 kolejnych wizyt) od tygodnia 12. do tygodnia 52. włącznie oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów

[c] Całkowita remisja definiowana jest jako uzyskanie braku obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, normalizacja OB (do ≤ 30 mm/h; jeśli OB > 30 mm/h, a jego podwyższenie nie wynika z GCA, nadal możliwe jest spełnienie tego kryterium), normalizacja hsCRP do < 1 mg/dl oraz stosowanie się do określonego w protokole schematu zmniejszania dawki kortykosteroidów

[d] Zaostrzenie GCA jest definiowane jako zdarzenie reprezentujące nawrót objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA lub wynik pomiaru OB > 30 mm/h (wynikający z GCA),

Grupa leczenia	PBO + trwający 52 tygodnie schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów N=112	UPA 15 mg + trwający 26 tygodni schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów N=209	Różnica leczenia (95% CI)
wymagające zwiększenia dawki kortykosteroidów, i jest brane pod uwagę po spełnieniu wszystkich 3 spośród następujących kryteriów: brak nawrotu objawów przedmiotowych i podmiotowych GCA, normalizacja OB oraz brak zwiększenia dawki kortykosteroidów. Uczestnicy, u których w trakcie oceny nie stwierdzono spełnienia wszystkich 3 kryteriów, są uznawani za uczestników z nawrotem GCA w punkcie początkowym. Czas do pierwszego zaostrzenia GCA jest liczony od momentu spełnienia powyższych trzech kryteriów. Uczestnicy, którzy spełniają wszystkie 3 kryteria i nigdy nie wystąpiło u nich zaostrzenie GCA, zostali ocenzurowani podczas ostatniej oceny [e] $p \leq 0,01$ [f] $p \leq 0,001$ [g] Współczynnik ryzyka [h] Iloraz szans			

Skumulowana dawka kortykosteroidów

Spośród pacjentów, którzy ukończyli 52 tygodnie obserwacji, skumulowana ekspozycja na kortykosteroidy w tygodniu 52. była istotnie niższa u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg, u których przez 26 tygodni stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u których przez 52 tygodnie stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów (odpowiednio mediana wynosiła 1 615 mg w porównaniu z 2 882 mg). Na porównanie skumulowanej dawki kortykosteroidów pomiędzy grupą otrzymującą upadacytynib a grupą otrzymującą placebo wpływają różne wcześniej określone schematy zmniejszania dawki kortykosteroidów w grupie otrzymującej upadacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Rezultaty związane ze zdrowiem

Zmęczenie oceniano z użyciem skali oceny zmęczenia FACIT-Fatigue. U pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg, u których przez 26 tygodni stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów, stwierdzono znacząco większą poprawę w stosunku do punktu początkowego w porównaniu z placebo oraz schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów przez 52 tygodnie pod względem wyniku w skali FACIT-Fatigue w tygodniu 52. (4,0; 95% CI: 1,33; 6,76).

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano z użyciem kwestionariusza SF-36. U pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg, u których przez 26 tygodni stosowano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów, stwierdzono znacząco większą poprawę w stosunku do punktu początkowego w porównaniu z placebo oraz schematem zmniejszania dawki kortykosteroidów przez 52 tygodnie pod względem łącznego wyniku dla komponentu dotyczącego zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w tygodniu 52. (3,75; 95% CI: 1,39; 6,11).

Utrzymanie odpowiedzi

Ogółem 223 pacjentów wzięło udział w okresie badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą ślepej próby (Okres 2.) badania SELECT-GCA. Pacjenci pierwotnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg w Okresie 1., którzy osiągnęli trwałą remisję (zdefiniowaną jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic oraz brak kortykosteroidów) przez co najmniej 24 tygodnie poprzedzające 52. tydzień, zostali ponownie przydzieleni losowo do grupy kontynuującej leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg (N = 68) lub placebo (N = 35).

Spośród pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w 52. tygodniu, 71,7% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg utrzymało remisję bez kortykosteroidów do 104. tygodnia, w porównaniu z 31,4% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo.

Spośród pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy placebo, u 59,5% wystąpiło zaostrzenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, w porównaniu z 7,4% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg. Mediana czasu do zaostrzenia choroby wyniosła 113 dni u pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy placebo i przekroczyła 365 dni (mediana nieosiągnięta) u pacjentów ponownie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg.

Atopowe zapalenie skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 i AD UP) z udziałem łącznie 2 782 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Upadacytynib oceniano u 542 (344 w analizie pierwotnej) młodych i 2240 dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które nie jest wystarczająco kontrolowane lekami do podawania miejscowego. Na początku leczenia u pacjentów musiały zostać spełnione wszystkie następujące warunki: wynik globalnej oceny badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*, vIGA-AD) ≥ 3 w ogólnej ocenie AZS (rumień, stwardnienie/grudkowacenie i sączenie/strupy) w skali wzrastającego nasilenia od 0 do 4, wskaźnik oceny rozległości i nasilenia wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 (wynik złożony oceniający rozległość i nasilenie rumienia, obrzęku/grudkowacenia, zadrapań i liszajowacenia w 4 różnych miejscach na ciele), minimalne zajęcie powierzchni ciała (BSA) ≥ 10% i średnia tygodniowa wartość w numerycznej skali oceny (ang. *Numerical Rating Scale,* NRS) nasilenia świądu ≥ 4.

We wszystkich trzech badaniach pacjenci otrzymywali upadacytynib raz na dobę w dawkach 15 mg, 30 mg lub odpowiednie placebo przez 16 tygodni. W badaniu AD UP pacjenci otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy do stosowania miejscowego (ang. *topical corticosteroids,* TCS). Po zakończeniu okresu podwójnie ślepej próby pacjenci pierwotnie zrandomizowani do upadacytynibu mieli kontynuować otrzymywanie tej samej dawki do tygodnia 260. Pacjenci z grupy placebo byli ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg do tygodnia 260.

Charakterystyka wyjściowa

W badaniach z zastosowaniem monoterapii (MEASURE UP 1 i 2) u 50,0% pacjentów wyjściowy wynik w skali vIGA-AD wynosił 3 (umiarkowane), a u 50,0% pacjentów wyjściowy wynik w skali vIGA-AD wynosił 4 (ciężkie). Średni wyjściowy wynik EASI wynosił 29,3, a średnia tygodniowa wartość wyjściowa NRS nasilenia świądu wynosiła 7,3. W badaniu z jednoczesnym zastosowaniem TCS (AD UP) u 47,1% pacjentów wyjściowy wynik w skali vIGA-AD wynosił 3 (umiarkowane), a u 52,9% pacjentów wyjściowy wynik w skali vIGA-AD wynosił 4 (ciężkie). Średni wyjściowy wynik EASI wynosił 29,7, a średnia tygodniowa wartość wyjściowa NRS nasilenia świądu wynosiła 7,2.

Odpowiedź kliniczna

Badania z zastosowaniem monoterapii (MEASURE UP 1 i MEASURE UP 2) i badanie z jednoczesnym zastosowaniem TCS (AD UP)

U znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg uzyskano wynik w skali vIGA-AD wynoszący 0 lub 1, EASI 75 lub poprawę o ≥ 4 punkty w skali NRS nasilenia świądu w 16. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Uzyskano również szybką poprawę w zakresie ustępowania zmian skórnych i świądu (patrz Tabela 14).

Na rycinie 1 przedstawiono odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź EASI 75 oraz średnią procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS nasilenia świądu, odpowiednio do 16. tygodnia dla badań MEASURE UP 1 i 2.

Tabela 14 Wyniki skuteczności upadacytynibu

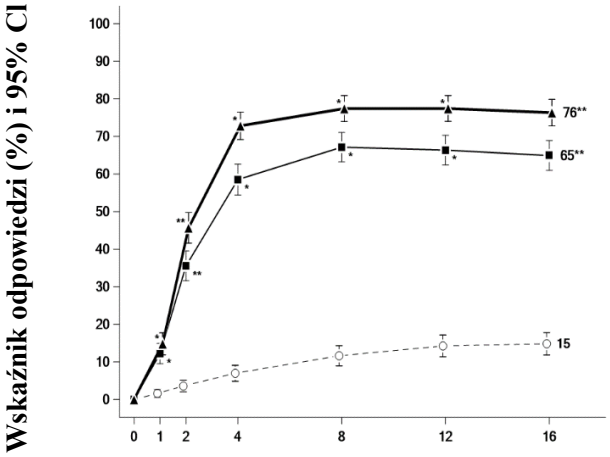
Badanie	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Grupa leczenia	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Liczba zrandomizo-wanych uczestników	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Punkty końcowe w 16. tygodniu, % pacjentów z odpowiedzią (95% CI)									
vIGA-AD 0/1[a,b] (skojarzony pierwszorzę-dowy punkt końcowy)	8 (5,12)	48[d] (42,54)	62[d] (56,68)	5 (2,7)	39[d] (33,45)	52[d] (46,58)	11 (7,14)	40[d] (34,45)	59[d] (53,64)
EASI 75[a] (skojarzony pierwszorzę-dowy punkt końcowy)	16 (12,21)	70[d] (64,75)	80[d] (75,84)	13 (9,17)	60[d] (54,66)	73[d] (68,78)	26 (21,31)	65[d] (59,70)	77[d] (72,82)
EASI 90[a]	8 (5,11)	53[d] (47,59)	66[d] (60,71)	5 (3,8)	42[d] (37,48)	58[d] (53,64)	13 (9,17)	43[d] (37,48)	63[d] (58,69)
EASI 100[a]	2 (0,3)	17[d] (12,21)	27[d] (22,32)	1 (0,2)	14[d] (10,18)	19[d] (14,23)	1 (0,3)	12[e] (8,16)	23[d] (18,27)
NRS nasilenia świądu[c] *(poprawa ≥ 4 punkty)*	12 (8,16)	52[d] (46,58)	60[d] (54,66)	9 (6,13)	42[d] (36,48)	60[d] (54,65)	15 (11,19)	52[d] (46,58)	64[d] (58,69)
Punkty końcowe wczesnego stadium, % pacjentów z odpowiedzią (95% CI)									
EASI 75[a] *(2. tydzień)*	4 (1,6)	38[d] (32,44)	47[d] (42,53)	4 (1,6)	33[d] (27,39)	44[d] (38,50)	7 (4,10)	31[d] (26,36)	44[d] (38,50)
NRS nasilenia świądu *(poprawa ≥ 4 punkty w 1. tygodniu)*[c,f]	0 (0,1)	15[d] (11,19)	20[d] (15,24)	1 (0,2)	7[d] (4,11)	16[d] (11,20)	3 (1,5)	12[d] (8,16)	19[d] (15,24)

Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo
Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi. Liczba i odsetek uczestników, którzy zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi EASI 75 i vIGA-AD 0/1 w 16. tygodniu z powodu zastosowania terapii ratunkowej odpowiednio w grupach otrzymujących placebo, upadacytynib w dawce 15 mg i upadacytynib w dawce 30 mg, były 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) w badaniu MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) w badaniu MEASURE UP 2 i 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) w badaniu AD UP.
[a] W oparciu o liczbę zrandomizowanych uczestników

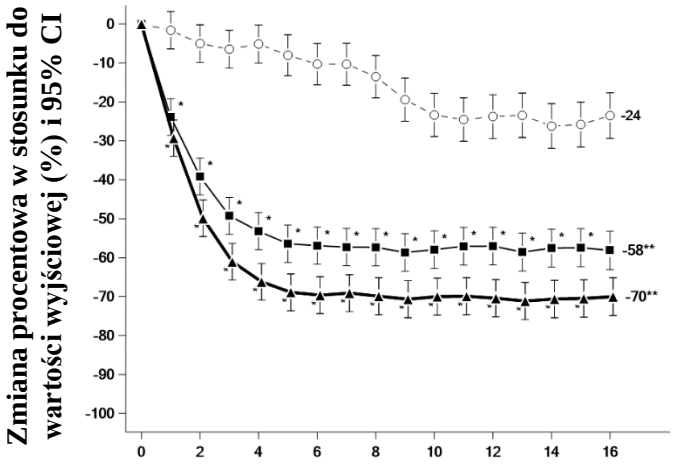
Badanie	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
[b] Pacjent z odpowiedzią był definiowany jako pacjent z wynikiem w skali vIGA-AD 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) z redukcją o ≥ 2 punkty w skali porządkowej 0–4 [c] Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu ≥ 4 na początku badania) [d] Wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości p < 0,001 [e] Wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo, bez kontroli liczebności [f] Poprawa istotna statystycznie w porównaniu z placebo była obserwowana już 1. dnia po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem w dawce 30 mg i 2. dnia po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem w dawce 15 mg w badaniach MEASURE UP 1 i 2			

Rycina 1. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź EASI 75 i średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w NRS nasilenia świądu w badaniach MEASURE UP 1 i MEASURE UP 2

Odsetek pacjentów z odpowiedzią EASI 75



Średnia zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w NRS nasilenia świądu



*: wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo, bez kontroli liczebności
**: wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości p < 0,001

Efekty leczenia w podgrupach (masa ciała, wiek, płeć, rasa i wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe lekami immunosupresyjnymi) były zgodne z wynikami w całej badanej populacji.

Wyniki w 16. tygodniu utrzymywały się do 260. tygodnia u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg.

Jakość życia / wyniki zgłaszane przez pacjentów

Tabela 15 Wyniki zgłoszone przez pacjentów leczonych upadacytynibem w 16. tygodniu

Badanie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Grupa leczenia	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Liczba zrandomizowanych uczestników	281	281	285	278	276	282

% pacjentów z odpowiedzią (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain *(poprawa ≥ 4 punkty)*[a]	15 (10,20)	54[e] (47,60)	63[e] (57,69)	13 (9,18)	49[e] (43,56)	65[e] (59,71)
ADerm-IS Sleep *(poprawa ≥ 12 punktów)*[a,b]	13 (9,18)	55[e] (48,62)	66[e] (60,72)	12 (8,17)	50[e] (44,57)	62[e] (56,69)
DLQI 0/1[c]	4 (2,7)	30[e] (25,36)	41[e] (35,47)	5 (2,7)	24[e] (19,29)	38[e] (32,44)
HADS lęku< 8 i HADS depresji < 8[d]	14 (8,20)	46[e] (37,54)	49[e] (41,57)	11 (6,17)	46[e] (38,54)	56[e] (48,64)

Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia; HADS = Szpitalna skala lęku i depresji
Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi.
Podane wartości progowe odpowiadają minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) i były wykorzystywane do określenia odpowiedzi.
[a] Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu > MCID na początku badania).
[b] ADerm-IS Sleep ocenia trudności w zasypianiu, wpływ na sen oraz budzenie się w nocy z powodu AZS.
[c] Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem DLQI > 1 na początku badania).
[d] Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem w skali HADS lęku ≥ 8 na początku badania lub HADS depresji ≥ 8 na początku badania).
[e] Wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości p < 0,001.

Łysienie plackowate

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę oceniano w dwóch identycznych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy III: AA-1 (UP-AA-1) i AA-2 (UP-AA-2), obejmujących łącznie 1399 pacjentów w wieku od 12 do 64 lat (1281 dorosłych pacjentów i 118 nastolatków) z utratą co najmniej 50% włosów na głowie (ciężkie łysienie plackowate) mierzoną za pomocą narzędzia oceny stopnia nasilenia łysienia plackowatego (ang. *Severity of Alopecia Tool,* SALT), w tym pacjentów z łysieniem całkowitym i łysieniem uogólnionym. Terapie współistniejące stosowane w leczeniu łysienia plackowatego nie były dozwolone.

W obu badaniach pacjenci otrzymywali upadacytynib raz na dobę w dawce 15 mg, 30 mg lub odpowiadające mu placebo przez 24 tygodnie. Pacjenci pierwotnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dawkę 15 mg lub 30 mg kontynuowali leczenie tą samą dawką do 52. tygodnia. Pacjenci pierwotnie przydzieleni losowo do grupy placebo, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej (wynik SALT ≤ 20) w 24. tygodniu, zostali ponownie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg lub 30 mg; pacjenci pierwotnie przydzieleni losowo do grupy placebo, u których uzyskano wynik SALT ≤ 20 w 24. tygodniu, kontynuowali leczenie placebo do 52. tygodnia. W 40. tygodniu pacjenci, u których nie uzyskano co najmniej 30% poprawy w wyniku SALT, zostali przydzieleni do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 30 mg w badaniu otwartym. Po zakończeniu tych 52-tygodniowych badań pacjenci mogli kontynuować leczenie w długoterminowym badaniu przedłużonym, w którym optymalizacja dawkowania była badana do 160 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było uzyskanie co najmniej 80% pokrycia włosów na skórze głowy (wynik SALT ≤ 20) w 24. tygodniu.

Do kluczowych drugorzędnych punktów końcowych kontrolowanych wielokrotnością należały: uzyskanie co najmniej 90% pokrycia włosów na skórze głowy (wynik SALT ≤ 10), osiągnięcie całkowitego odrostu włosów na skórze głowy (wynik SALT równy 0), znacząca poprawa w pomiarach wypadania brwi i rzęs oraz wyniki w domenie emocjonalnej i funkcjonalnej kwestionariusza Skindex-16 AA w 24. tygodniu.

Charakterystyka wyjściowa

We wszystkich badaniach średni wiek wynosił 36 lat, 59% pacjentów było płci żeńskiej, 62% było rasy białej, 30% było rasy azjatyckiej i 6% było rasy czarnej. Średni wyjściowy wynik SALT wynosił 84 (84% utraty włosów na skórze głowy), a 51% pacjentów miało co najmniej 95% utraty włosów na skórze głowy. Na początku badania 66% pacjentów miało albo znaczne przerzedzenie albo nierównomierne rozmieszczenie, albo całkowitą utratę włosów na brwiach, a podobnie 55% miało albo znaczne przerzedzenie, albo nierównomierne odstępy, albo całkowitą utratę włosów na rzęsach, mierzone w skali oceny wyników klinicznych opartych na raporcie sporządzonym przez pracownika służby zdrowia po obserwacji stanu zdrowia pacjenta (ang. *Clinician Reported Outcome,* ClinRO) dla wyników brwi i rzęs wynoszących 2 lub 3. Średni czas trwania łysienia plackowatego (ang. *alopecia areata*, AA) od diagnozy i średni czas trwania obecnego epizodu wypadania włosów wynosiły odpowiednio 10 i 3 lata. Kwalifikujący się pacjenci nie mieli spontanicznego odrostu włosów na skórze głowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a obecny epizod łysienia plackowatego trwał krócej niż 8 lat. Około 84% pacjentów otrzymało co najmniej jedno leczenie AA przed przystąpieniem do badań, a 64% co najmniej jeden lek ogólnoustrojowy.

Odpowiedź kliniczna

W grupach AA-1 i AA-2 istotnie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg osiągnął wynik SALT ≤ 20 w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Wyniki pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych kontrolowanych wielokrotnością przedstawiono w Tabelach 16 i 17. Statystycznie istotne różnice w wyniku SALT ≤ 20 zaobserwowano już w 8.tygodniu leczenia upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg w porównaniu z placebo (Rycina 2).

Poprawę odrostu brwi, rzęs i brody (Tabela 16) zaobserwowano w 24. tygodniu u pacjentów ze znaczną utratą włosów na twarzy na początku badania.

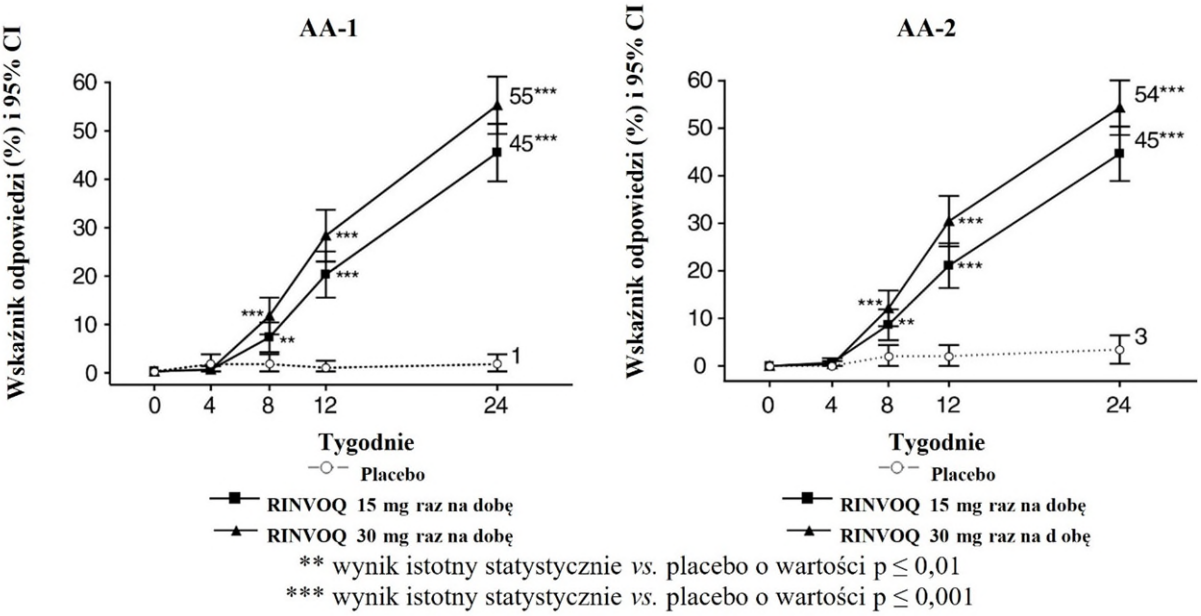
Tabela 16 Wyniki badań skuteczności upadacytynibu

Badanie	**AA-1**			**AA-2**		
	PBO N= 135	UPA 15 mg N= 270	UPA 30 mg N= 271	PBO N= 145	UPA 15 mg N= 289	UPA 30 mg N= 289
Punkty końcowe w 24. tygodniu						
wynik SALT ≤ 20	1%	45%[d]	55%[d]	3%	45%[d]	54%[d]
wynik SALT ≤ 10	1%	35%[d]	46%[d]	1%	36%[d]	47%[d]
wynik SALT równy 0	0	14%[d]	20%[d]	1%	13%[d]	22%[d]
Wynik oceny utraty włosów brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1[a]	1% N=87	41%[d] N=170	62%[d] N=178	3% N=93	42%[d] N=192	59%[d] N=197
Wynik oceny utraty włosów rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1[b]	6% N=72	44% [d] N=151	59% [d] N=145	4% N=82	43%[d] N=166	61%[d] N=158

Wynik oceny utraty włosów brody w skali ClinRO (I-ALFA)[c]	0 N=34	27%[f] N=67	42%[f] N=73	2% N=44	37%[f] N=76	42%[f] N=72
Punkty końcowe w 8. tygodniu						
wynik SALT ≤ 20	1%	7%[e]	11%[d]	2%	9%[e]	12%[d]

[a] Ocena wypadania włosów brwi w skali ClinRO wykorzystuje 4-punktową skalę odpowiedzi, od 0 do 3, gdzie 0 = brwi są całkowicie pokryte i nie ma obszarów wypadania włosów; 1 = występują minimalne przerzedzenia w owłosieniu brwi, a jego rozmieszczenie jest równomierne; 2 = występują znaczne przerzedzenia w owłosieniu brwi lub jego rozmieszczenie nie jest równomierne; 3 = brak zauważalnych brwi. Punkt końcowy mierzył odsetek osób, które uzyskały wynik 0 lub 1 z ≥ 2-punktową poprawą od wartości wyjściowej wśród osób z wynikiem wyjściowym ≥ 2.
[b] Ocena wypadania włosów rzęs w skali ClinRO wykorzystuje 4-punktową skalę odpowiedzi, od 0 do 3, gdzie 0 = rzęsy tworzą ciągłą linię wzdłuż powiek obu oczu; 1 = występują minimalne przerzedzenia, a rzęsy są równomiernie rozmieszczone wzdłuż powiek obu oczu; 2 = występują znaczne przerzedzenia wzdłuż powiek lub rzęsy nie są równomiernie rozmieszczone wzdłuż powiek; 3 = Brak zauważalnych rzęs. Punkt końcowy mierzył odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 z poprawą ≥ 2 punktów w stosunku do wartości wyjściowej wśród pacjentów z wynikiem wyjściowym ≥ 2.
[c] Ocena wypadania włosów brody w skali ClinRO (I-ALFA) wykorzystuje 4-punktową skalę od 0 = brak wzrostu włosów, 1 = głównie obszary z wypadaniem włosów, niektóre obszary z wypadaniem włosów; 2 = głównie prawidłowy wzrost włosów, niektóre obszary z wypadaniem włosów do 3 = prawidłowy wzrost włosów. W ten sposób mierzono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stopień 2 lub 3 z poprawą ≥ 2 punktów w stosunku do wartości wyjściowej wśród pacjentów z wynikiem wyjściowym < 2.
[d] kontrolowane na wielokrotność p < 0,001 upadacytynib *vs.* placebo
[e] kontrolowane na wielokrotność p < 0,01 upadacytynib *vs.* placebo
[f] nominalna wartość p < 0,001 upadacytynib *vs.* placebo

Rycina 2. Wynik SALT ≤ 20 odpowiedź do 24. tygodnia



Efekty leczenia w podgrupach (płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, czas trwania bieżącego epizodu, ciężkość choroby i wcześniejsze leczenie farmakologiczne) w obu badaniach były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji badanej. Efekty leczenia w 24. tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji.

Wyniki w 24. tygodniu utrzymywały się lub poprawiały u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg po 24. tygodniu.

Tabela 17 Wyniki zgłoszone przez pacjentów leczonych upadacytynibem w 24. tygodniu

Badanie	**AA-1**			**AA-2**		
	PBO N=135	UPA 15 mg N=270	UPA 30 mg N=271	PBO N=145	UPA 15 mg N=289	UPA 30 mg N=289
Zmiana wskaźnika od wartości wyjściowej Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego[a]	-15	-30[b]	-36[b]	-10	-31[b]	-34[b]
Zmiana wskaźnika od wartości wyjściowej Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny funkcjonalnej łysienia plackowatego[a]	-9	-22[b]	-25[b]	-7	-23[b]	-23[b]
Podane wartości progowe odpowiadają klinicznie istotnym zmianom i zostały wykorzystane do określenia odpowiedzi. CFB (ang. *Change from Baseline*) = Zmiana od wartości wyjściowej [a] Skindex-16 dla łysienia plackowatego mierzy wpływ łysienia plackowatego na jakość życia pacjenta związaną ze zdrowiem, w 3 domenach: Emocje, Objawy i Funkcjonowanie. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem. [b] kontrolowane na wielokrotność $p < 0,001$ upadacytynib *vs.* placebo						

Bielactwo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg raz na dobę oceniano w dwóch powtórzonych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach III fazy (VITI-UP-1 i VITI-UP-2) z udziałem łącznie 614 pacjentów w wieku 12 lat i starszych (561 dorosłych i 53 nastolatków) z bielactwem z wyjściowym wskaźnikiem oceny obszaru bielactwa twarzy (ang. *Facial Vitiligo Area Scoring Index*, F-VASI) ≥ 0,5 i wyjściowym wskaźnikiem oceny powierzchni bielactwa całkowitego (ang. *Total Vitiligo Area Scoring Index*, T-VASI) ≥ 5.

W obu badaniach początkowy zakres zaawansowania choroby wahał się od F-VASI 0,5 do 3, a T-VASI od 5 do 57,5. Średni wiek wynosił 44,5 roku (8,6% pacjentów miało od 12 do 17 lat, a 9,0% było w wieku 65 lat lub starszych), 50,0% pacjentów stanowiły kobiety, 79,1% było rasy białej, 3,8% rasy czarnej, a 16,0% rasy azjatyckiej. Typy skóry według Fitzpatricka obejmowały I (2,9%), II (25,9%), III (39,3%), IV (24,6%), V (5,9%) lub VI (1,5%). Aktywnie postępujące bielactwo (zdefiniowane jako nowe lub rozszerzające się zmiany w ciągu 6 miesięcy przed badaniem wyjściowym lub co najmniej 1 zmiana o konfetti-podobnej depigmentacji, wzorze trichromicznym

i/lub zjawisku Koebnera typu 2B) występowało u 62,2% pacjentów. Średni czas od rozpoznania bielactwa wynosił 16,2 roku przed włączeniem pacjentów do badań.

W obu badaniach pacjenci otrzymywali upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę lub placebo. Oba badania obejmowały 48-tygodniowy okres leczenia z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzony metodą podwójnie ślepej próby (Okres A) oraz 112-tygodniowy okres przedłużenia badania metodą otwartej próby (Okres B).

Odpowiedź kliniczna

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były osiągnięcie ≥ 75% repigmentacji bielactwa twarzy (F-VASI 75) i ≥ 50% repigmentacji bielactwa całego ciała (T-VASI 50) w porównaniu z wartością wyjściową w 48. tygodniu. Kluczowe, kontrolowane wielokrotnością, drugorzędowe punkty końcowe oceniały różne progi repigmentacji w oparciu o T-VASI i F-VASI oraz stabilizację rozległości choroby, zdefiniowaną jako brak wzrostu w T-VASI w porównaniu z wartością wyjściową zarówno w 8., jak i 12. tygodniu u pacjentów z aktywnie postępującym bielactwem naczyniowym w punkcie wyjściowym.

W badaniach VITI-UP-1 i VITI-UP-2, istotnie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg osiągnął F-VASI 75 i T-VASI 50 w 48. tygodniu w porównaniu z placebo (Tabela 18). W badaniach VITI-UP-1 i VITI-UP-2 statystycznie istotne różnice w porównaniu z placebo zaobserwowano już w 24. tygodniu w zakresie osiągnięcia F-VASI 75 (Rycina 3).

U znacznie większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskano całkowitą lub prawie całkowitą repigmentację twarzy, ocenianą na podstawie F-VASI 90, w porównaniu z placebo w 48. tygodniu (Tabela 18).

W badaniach VITI-UP-1 i VITI-UP-2 efekty leczenia w podgrupach (wiek, masa ciała, płeć, rasa, typ skóry Fitzpatricka, wyjściowy stopień zaawansowania choroby, wyjściowa aktywność choroby, czas trwania choroby i wcześniejsze leczenie) były zasadniczo zgodne z wynikami ogólnymi. Efekty leczenia w 48. tygodniu u nastolatków w wieku od 12 do 17 lat były zgodne z wynikami obserwowanymi w całej populacji badania.

U pacjentów z aktywnie postępującą chorobą na początku badania, stabilizację choroby oceniano na podstawie T-VASI. Zarówno w badaniu VITI-UP-1, jak i VITI-UP-2, u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w porównaniu z placebo nie zaobserwowano zwiększenia stopnia zaawansowania choroby na podstawie osiągnięcia braku zwiększenia w stosunku do wartości początkowej w skali T-VASI zarówno w 8., jak i 12. tygodniu (Tabela 18).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg osiągnął istotną poprawę w skali ogólnego wrażenia pacjenta o zmianie w bielactwie (ang. *Patient's Global Impression of Change Vitiligo*, PaGIC-V, „znacznie lepiej") oraz w skali zauważalności bielactwa (ang. *Vitiligo Noticeability Scale*, VNS, „znacznie mniej zauważalnie" lub „już niezauważalnie").

Tabela 18 Wyniki skuteczności u pacjentów z niesegmentalnym bielactwem (VITI-UP-1 i VITI-UP-2)

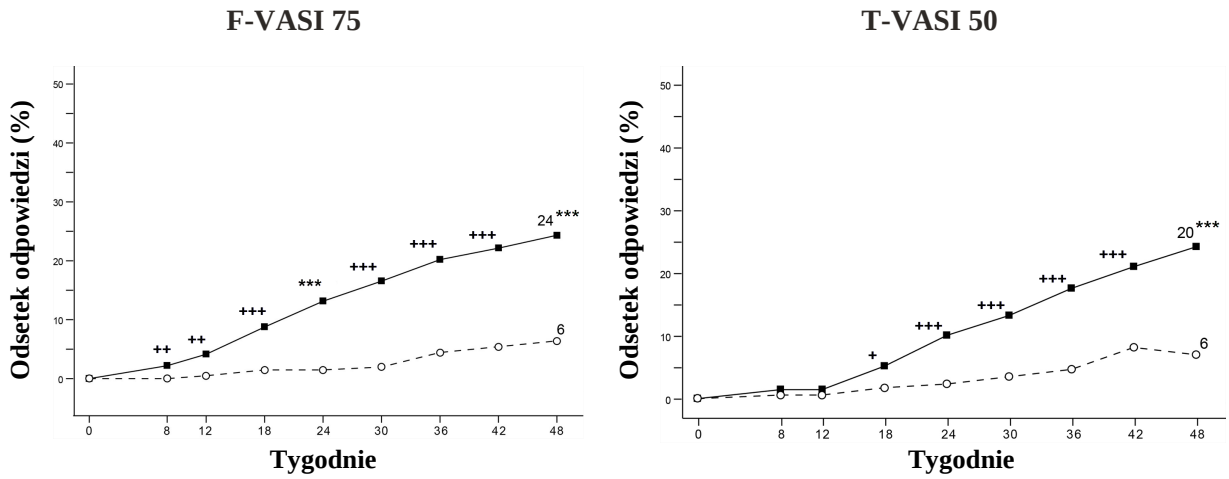
	VITI-UP-1			**VITI-UP-2**		
Grupa leczenia	PBO N=102	UPA 15 mg N=206	Różnica leczenia (95% CI)	PBO N=101	UPA 15 mg N=205	Różnica leczenia (95% CI)
Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w 48. tygodniu						
F-VASI 75	6%	25%[e]	19% (12, 26)	7%	23%[e]	17% (9, 24)
T-VASI 50	6%	19%[e]	13%	6%	21%[e]	15%

			(6, 20)			(7, 22)
Punkty końcowe w 48. tygodniu						
F-VASI 50	13%	48%[e]	34% (25, 43)	13%	43%[e]	30% (21, 39)
F-VASI 90	2%	16%[e]	13% (8, 18)	3%	12%[f]	9% (4, 15)
Zmiana procentowa od wartości wyjściowej w T-VASI, LSM (SE)	-9,1 (4,67)	-28,6 (4,03)[e]	-19,4 (-27,6, -11,2)	-12,5 (4,23)	-33,0 (3,20)[e]	-20,4 (-28,7, -12,1)
Wynik 1[a] w skali ogólnego wrażenia lekarza na temat zmiany bielactwa (PhGIC-V)	6%	20%[e]	13% (6, 19)	1%	17%[e]	15% (10, 21)
Wczesne punkty końcowe						
F-VASI 75 w 24. tygodniu	2%	15%[e]	13% (8, 18)	1%	11%[e]	11% (6, 15)
Zmiana procentowa od wartości wyjściowej w F-VASI w 24. tygodniu, LSM (SE)	-13,0 (5,09)	-42,4 (4,42)[e]	-29,4 (-38,1, -20,8)	-1,7 (4,46)	-27,9 (3,48)[e]	-26,2 (-34,4, -18,0)
Osiągnięcie braku wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w T-VASI zarówno w 8., jak i 12. tygodniu[b]	N=63 60%	N=141 76%[g]	16% (2, 30)	N=59 61%	N=119 76%	15% (1, 29)
Wyniki zgłaszane przez pacjentów w 48. tygodniu						
Wynik PaGIC-V 1[c]	4%	16%[e]	11% (5, 17)	1%	18%[e]	17% (11, 22)
Wynik VNS 4 lub 5[d]	2%	13%[e]	11% (5, 16)	1%	15%[e]	14% (9, 19)

F-VASI 50/75/90 oznacza repigmentację ≥ 50%, ≥ 75%, lub ≥ 90% bielactwa twarzy w stosunku do wartości wyjściowej.
T-VASI 50 oznacza repigmentację ≥ 50% bielactwa całego ciała w stosunku do wartości wyjściowej.
LSM (ang. *Least Squares Mean*) = średnia najmniejszych kwadratów; SE (ang. *Standard Error*) = błąd standardowy
[a] PhGIC-V to kwestionariusz jednopytaniowy, w którym badacz ocenia ogólną zmianę bielactwa pacjenta, porównując jego aktualne nasilenie z nasileniem bielactwa od momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu. Zakres odpowiedzi wynosi od 1 = „Znacznie lepiej” do 5 = „Znacznie gorzej”.
[b] Wśród pacjentów z aktywnie postępującym bielactwem na początku badania.
[c] PaGIC-V to kwestionariusz jednopytaniowy, w którym pacjenci są proszeni o ocenę ogólnej zmiany w przebiegu bielactwa poprzez porównanie jego obecnego nasilenia z nasileniem bielactwa od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach badania. Zakres odpowiedzi wynosi od 1 = „Znacznie lepiej” do 5 = „Znacznie gorzej”.
[d] VNS to kwestionariusz jednopytaniowy, który ocenia widoczność zmian bielactwa z perspektywy pacjenta po terapii. Punktacja jest oceniana w 5-stopniowej skali: 1 = bardziej zauważalne; 2 = tak samo zauważalne; 3 = nieco mniej zauważalne; 4 = znacznie mniej zauważalne; 5 = całkowicie niezauważalne. Wynik 4 lub 5 oznacza sukces leczenia.
[e] kontrolowane na wielokrotność $p < 0,001$ upadacytynib *vs.* placebo
[f] kontrolowane na wielokrotność $p < 0,01$ upadacytynib *vs.* placebo
[g] kontrolowane na wielokrotność $p < 0,05$ upadacytynib *vs.* placebo

Rycina 3 przedstawia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli F-VASI 75 i T-VASI 50 do 48. tygodnia.

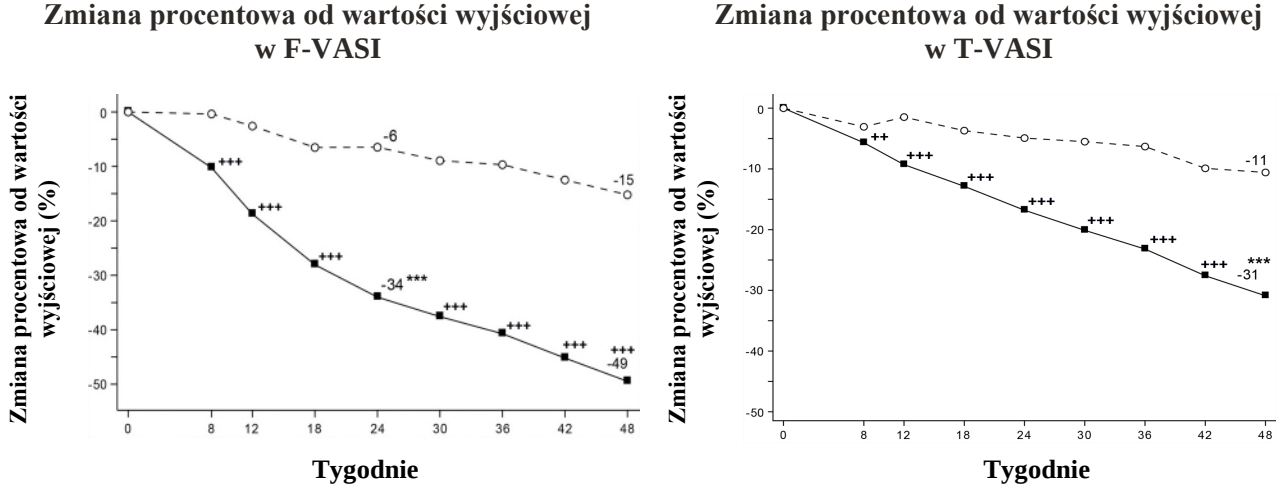
Rycina 3. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli F-VASI 75 i T-VASI 50 do 48. tygodnia w badaniach VITI-UP-1 i VITI-UP-2 w połączeniu



\+ wartość p ≤ 0,05 *vs.* placebo
++ wartość p ≤ 0,01 *vs.* placebo
+++ wartość p ≤ 0,001 *vs.* placebo
*** wynik istotny statystycznie *vs.* placebo o wartości p ≤ 0,001

Rycina 4 przedstawia procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w F-VASI i T-VASI do 48. tygodnia.

Rycina 4. Zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowych w F-VASI i T-VASI do 48. tygodnia w połączonych badaniach VITI-UP-1 i VITI-UP-2



++ wartość p ≤ 0,01 *vs.* placebo
+++ wartość p ≤ 0.001 *vs.* placebo
*** wynik istotny statystycznie *vs.* placebo o wartości p ≤ 0,001

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu oceniano w trzech wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy III: dwa powtórzone badania leczenia indukcyjnego UC-1 (U-ACHIEVE Induction) oraz UC-2

(U-ACCOMPLISH) i badanie leczenia podtrzymującego UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). Ponadto bezpieczeństwo stosowania i skuteczność upadacytynibu oceniano w długoterminowym badaniu przedłużonym UC-4 (U-ACTIVATE).

Ciężkość choroby opierała się na zaadaptowanej skali Mayo (aMS, system punktacji Mayo z wyłączeniem Globalnej oceny przez lekarza) od 0 do 9, składającej się z trzech skal podrzędnych, z których każda miała wartość od 0 (stan prawidłowy) do 3 (najcięższy): skala podrzędna częstości oddawania kału (ang. *stool frequency subscore*, SFS), skala podrzędna oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralnie recenzowana skala podrzędna endoskopii (ang. *endoscopy subscore*, ES).

Badania leczenia indukcyjnego (UC-1 oraz UC-2)

W badaniach UC-1 i UC-2 988 pacjentów (odpowiednio 473 i 515 pacjentów) losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez 8 tygodni oraz uwzględniono w analizie skuteczności. Wszyscy włączeni pacjenci mieli czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, definiowane jako wartość aMS od 5 do 9 z wartością ES równą 2 lub 3, i wykazywali wcześniejsze niepowodzenie leczenia, w tym niewystarczającą odpowiedź, brak odpowiedzi na leczenie lub nietolerancję na wcześniejsze leczenie konwencjonalne i/lub biologiczne. Wcześniejsze niepowodzenie co najmniej 1 leczenia biologicznego (wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego) obserwowano u odpowiednio 52% (246/473) i 51% (262/515) pacjentów. Wcześniejsze niepowodzenie leczenia konwencjonalnego, ale nie biologicznego (bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego) obserwowano u odpowiednio 48% (227/473) i 49% (253/515) pacjentów.

W punkcie wyjściowym w badaniach UC-1 i UC-2 odpowiednio 39% oraz 37% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy, 1,1% i 0,6% pacjentów otrzymywało metotreksat oraz 68% i 69% pacjentów otrzymywało aminosalicylany. W badaniach tych nie było dozwolone jednoczesne stosowanie tiopuryny. Ciężkość choroby pacjenta była umiarkowana (aMS ≥ 5, ≤ 7) u 61% i 60% pacjentów oraz ciężka (aMS > 7) u 39% i 40% pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna według aMS w tygodniu 8. Tabela 19 przedstawia pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym odpowiedź kliniczną, gojenie śluzówki, gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym oraz głębokie gojenie śluzówki.

Tabela 19 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w tygodniu 8. w badaniach leczenia indukcyjnego UC-1 i UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			**UC-2 (U-ACCOMPLISH)**		
Punkt końcowy	**PBO N=154**	**UPA 45 mg N=319**	**Różnica leczenia (95% CI)**	**PBO N=174**	**UPA 45 mg N=341**	**Różnica leczenia (95% CI)**
Remisja kliniczna[a]	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Odpowiedź kliniczna[b]	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Gojenie śluzówki[c]	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym[d]	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Głębokie gojenie śluzówki[e]	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego+	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Skróty: PBO = placebo; UPA= upadacytynib; aMS = system punktacji Mayo (z wyłączeniem Globalnej oceny przez lekarza) od 0 do 9, składającej się z trzech skal podrzędnych, z których każda miała wartość od 0 (stan prawidłowy) do 3 (najcięższy): skala podrzędna częstości oddawania kału (ang. *stool frequency subscore*, SFS), skala podrzędna oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralnie recenzowana skala podrzędna endoskopii (ang. *endoscopy subscore*, ES).

[+]Liczba pacjentów z „Wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego" w badaniach UC-1 i UC-2 to odpowiednio 78 oraz 89 w grupie otrzymującej placebo i 168 oraz 173 w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg; liczba pacjentów „Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego" w badaniach UC-1 oraz UC-2 to odpowiednio 76 i 85 w grupie otrzymującej placebo oraz 151 i 168 w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg.

[*]$p < 0,001$, skorygowana różnica leczenia (95% CI)

[a] Według aMS: wartość SFS ≤ 1 i nie większa niż wyjściowa, RBS = 0, ES ≤ 1 bez kruchości

[b] Według aMS: zmniejszenie o ≥ 2 punkty oraz ≥ 30% od wartości wyjściowej i zmniejszenie RBS ≥ 1 od wartości wyjściowej lub bezwzględna wartość RBS ≤ 1.

[c] ES ≤ 1 bez kruchości

[d] ES ≤ 1 bez kruchości i punktacja Geboes ≤ 3,1 (wskazująca naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak niszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej)

[e] ES = 0, punktacja Geboes < 2 (wskazująca brak neutrofilów w kryptach lub blaszce podstawnej i brak zwiększenia liczby eozynofilów, brak niszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej)

Aktywność i objawy choroby

Częściowo dostosowana punktacja Mayo (ang. *partial adapted Mayo score*, paMS) składa się ze skali podrzędnych SFS oraz RBS. Odpowiedź kliniczna według paMS jest definiowana jako zmniejszenie o ≥ 1 punkt oraz ≥ 30% od wartości wyjściowej i zmniejszenie RBS o ≥ 1 lub wartość bezwzględna RBS ≤ 1. Istotna statystycznie poprawa parametrów według paMS w porównaniu z placebo była obserwowana już w tygodniu 2. (UC-1: 60,1% *vs.* 27,3% i UC-2: 63,3% *vs.* 25,9%).

Przedłużone leczenie indukcyjne

Łącznie 125 pacjentów w badaniach UC-1 i UC-2, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej po 8 tygodniach leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę zostało objętych 8-tygodniowym okresem przedłużonego leczenia indukcyjnego w ramach próby otwartej. Po leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę przez dodatkowe 8 tygodni (łącznie 16 tygodni) 48,3% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną zgodnie z aMS. Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na 16-tygodniowe leczenie upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę, u odpowiednio 35,7% i 66,7% pacjentów utrzymywała się odpowiedź kliniczna zgodnie z aMS oraz 19,0% i 33,3% pacjentów osiągnęło remisję kliniczną zgodnie z aMS w tygodniu 52. leczenia podtrzymującego upadacytynibem w dawce odpowiednio 15 mg i 30 mg raz na dobę.

Badanie leczenia podtrzymującego (UC-3)

Analiza skuteczności badania UC-3 była oceniana u 451 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną zgodnie z aMS w ciągu 8-tygodniowego leczenia indukcyjnego upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania upadacytynibu w dawce 15 mg, 30 mg lub placebo raz na dobę przez okres do 52 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja kliniczna zgodnie z aMS w tygodniu 52. Tabela 20 przedstawia kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym utrzymywanie się remisji klinicznej, remisję kliniczną bez kortykosteroidów, gojenie śluzówki, gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym oraz głębokie gojenie śluzówki.

Tabela 20 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w tygodniu 52. w badaniu leczenia podtrzymującego UC-3

	PBO N=149	**UPA 15 mg N=148**	**UPA 30 mg N=154**	**Różnica leczenia 15 mg *vs.* PBO (95% CI)**	**Różnica leczenia 30 mg *vs.* PBO (95% CI)**
Remisja kliniczna[a]	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Utrzymywanie się remisji klinicznej[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)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%

	PBO N=149	**UPA 15 mg N=148**	**UPA 30 mg N=154**	**Różnica leczenia 15 mg *vs.* PBO (95% CI)**	**Różnica leczenia 30 mg *vs.* PBO (95% CI)**
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[c]	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Gojenie śluzówki[d]	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym[e]	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Głębokie gojenie śluzówki[f]	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego[+]	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego[+]	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Skróty: PBO = placebo; UPA= upadacytynib; aMS = system punktacji Mayo (z wyłączeniem Globalnej oceny przez lekarza) od 0 do 9, składającej się z trzech skal podrzędnych, z których każda miała wartość od 0 (stan prawidłowy) do 3 (najcięższy): skala podrzędna częstości oddawania kału (ang. *stool frequency subscore*, SFS), skala podrzędna oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralnie recenzowana skala podrzędna endoskopii (ang. *endoscopy subscore*, ES).

[+]Liczba pacjentów z „Wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego" to 81, 71 i 73 odpowiednio w grupach otrzymujących placebo oraz upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg. Liczba pacjentów „Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego" to 68, 77 i 81 odpowiednio w grupach otrzymujących placebo oraz upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg.

* $p < 0,001$, skorygowana różnica leczenia (95% CI)

[a] Według aMS: Wartość SFS ≤ 1 i nie większa niż wyjściowa, RBS = 0, ES ≤ 1 bez kruchości

[b] Remisja kliniczna według aMS w tygodniu 52. wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną na koniec leczenia indukcyjnego.

[c] Remisja kliniczna według aMS w tygodniu 52. i brak kortykosteroidów przez ≥ 90 dni bezpośrednio przed tygodniem 52 wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną na koniec leczenia indukcyjnego.

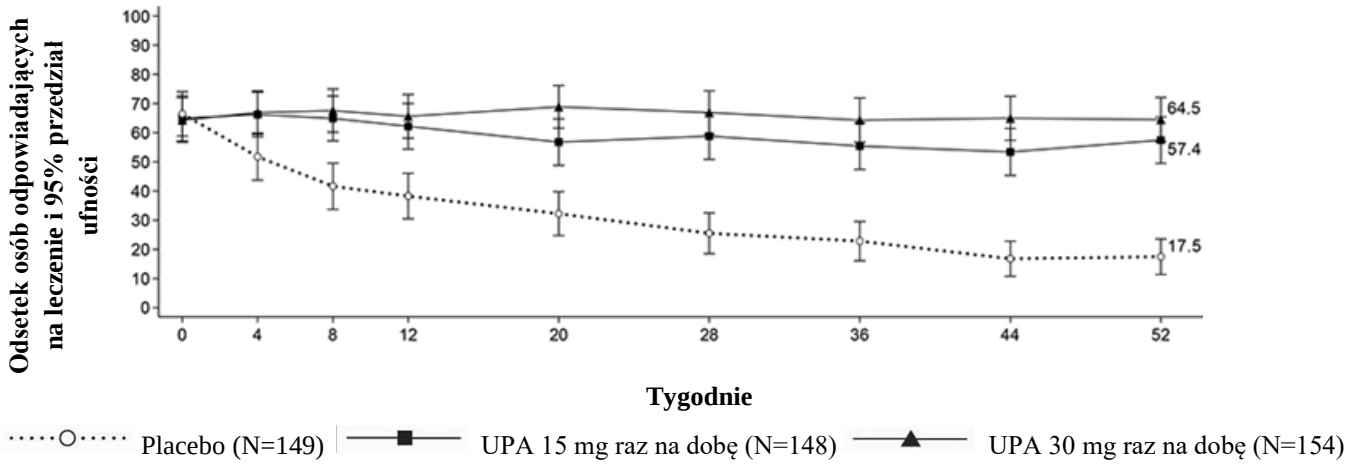
[d] ES ≤ 1 bez kruchości

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Różnica leczenia 15 mg *vs.* PBO (95% CI)	Różnica leczenia 30 mg *vs.* PBO (95% CI)
[e] ES ≤ 1 bez kruchości i punktacja Geboes ≤ 3,1 (wskazująca naciek neutrofilowy w < 5% krypt, brak niszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej). [f] ES = 0, punktacja Geboes < 2 (wskazująca brak neutrofilów w kryptach lub blaszce podstawnej i brak zwiększenia liczby eozynofilów, brak niszczenia krypt oraz brak wżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej).					

Objawy choroby

Remisję kliniczną według paMS, definiowaną jako SFS ≤ 1 i RBS = 0 osiągnęło w czasie do tygodnia 52. więcej pacjentów leczonych zarówno upadacytynibem w dawce 15 mg, jak i 30 mg raz na dobę w porównaniu z placebo (Rycina 5).

Rycina 5. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną według częściowo dostosowanej punktacji Mayo w czasie w badaniu leczenia podtrzymującego UC-3



Ocena endoskopowa

Remisja w badaniu endoskopowym (normalizacja wyglądu śluzówki w badaniu endoskopowym) została zdefiniowana jako wartość ES równa 0. W tygodniu 8. znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę w porównaniu z placebo osiągnął remisję w badaniu endoskopowym (UC-1: 13,7% *vs.* 1,3%, UC-2: 18,2% *vs.* 1,7%).W badaniu UC-3 znacząco większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę w porównaniu z placebo osiągnął remisję w badaniu endoskopowym w tygodniu 52. (24,2% i 25,9% *vs.* 5,6%). Utrzymywanie się gojenia śluzówki w tygodniu 52. (ES ≤ 1 bez kruchości) obserwowano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę w porównaniu z placebo (61,6% i 69,5% *vs.* 19,2%) wśród pacjentów, którzy osiągnęli gojenie śluzówki na koniec leczenia indukcyjnego.

Jakość życia

Pacjenci leczeni upadacytynibem w porównaniu z placebo wykazywali znacząco większą i istotną klinicznie poprawę pod względem związanej ze zdrowiem jakości życia mierzonej za pomocą punktacji całkowitej kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ). Poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 punktacjach domen: objawy układowe (w tym zmęczenie), funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne i objawy jelita grubego (w tym ból brzucha i pilna potrzeba oddania kału). Zmiany punktacji

całkowitej kwestionariusza IBDQ w tygodniu 8. od wartości wyjściowej upadacytynibu w dawce 45 mg raz na dobę w porównaniu z placebo wynosiły odpowiednio 55,3 oraz 21,7 w badaniu UC-1 oraz 52,2 i 21,1 w badaniu UC-2. Zmiany całkowitej punktacji IBDQ w tygodniu 52. od wartości wyjściowej wynosiły 49,2, 58,9 i 17,9 u pacjentów leczonych odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg, 30 mg i placebo.

Długoterminowe badanie przedłużone (UC-4)

Pacjenci, którzy osiągnęli remisję kliniczną w badaniu UC-3 według aMS po 1 roku, kwalifikowali się do kontynuowania tej samej dawki w badaniu przedłużonym (UC-4). Na początku badania UC-4 było 96 i 146 pacjentów w remisji klinicznej oraz 49 i 82 pacjentów w remisji endoskopowej z upadacytynibem w dawce odpowiednio 15 mg i 30 mg. Populacja ta częściowo, ale nie całkowicie, pokrywa się z populacją przedstawioną w powyższej tabeli przedstawiającą odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe w 52. tygodniu badania podtrzymującego UC-3. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli remisję w badaniu UC-3 według aMS po 1 roku i mieli dostępne dane z 96 tygodni, 55/70 (78,6%) i 75/89 (84,3%) utrzymało remisję kliniczną, a 22/34 (64,7%) i 40/54 (74,1%) utrzymało remisję endoskopową po 96 tygodniach dodatkowego leczenia upadacytynibem w dawce odpowiednio 15 mg i 30 mg.

U pacjentów, którzy weszli do badania rozszerzonego po zakończeniu badania UC-3 (1 rok) i mieli dostępne dane z 96 tygodni, poprawa wyników całkowitych IBDQ i wyników domeny IBDQ utrzymywała się do 96. tygodnia badania UC-4.

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w leczeniu długoterminowym był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu oceniano w trzech wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy III: dwa badania leczenia indukcyjnego CD-1 (U-EXCEED) i CD-2 (U-EXCEL), po których nastąpiło 52-tygodniowe leczenie podtrzymujące i długoterminowe przedłużenie badania — CD-3 (U-ENDURE). Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna i odpowiedź endoskopowa w 12. tygodniu badania CD-1 i CD-2 oraz w 52. tygodniu badania CD-3.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 18 do 75 lat z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), definiowaną jako średnia dobowa częstość wypróżnień bardzo miękkiego lub płynnego stolca (ang. *stool frequency*, SF) ≥ 4 i/lub średnia dzienna punktacja oceny bólu brzucha (ang. *Abdominal Pain Score*, APS) ≥ 2 oraz wynik centralnej oceny z użyciem prostej skali endoskopowej dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Simple Endoscopic Score for CD,* SES-CD) ≥ 6 lub ≥ 4 w przypadku izolowanej choroby jelita krętego, z wyłączeniem pozycji dotyczącej zwężenia. Pacjenci z objawowym zwężeniem jelita zostali wykluczeni z badań dotyczących ChLC.

Badania leczenia indukcyjnego (CD-1 i CD-2)

W badaniach CD-1 i CD-2 1021 pacjentów (odpowiednio 495 i 526 pacjentów) losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę lub do grupy przyjmującej placebo przez 12 tygodni.

W badaniu CD-1 wszyscy pacjenci wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję podczas stosowania jednej lub większej liczby terapii biologicznych (wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego). Spośród tych pacjentów 61% (301/495) wykazywało niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję podczas stosowania co najmniej dwóch terapii biologicznych.

W badaniu CD-2 45% (239/526) pacjentów wykazywało niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję podczas stosowania jednej lub większej liczby terapii biologicznych (wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego), a 55% (287/526) wykazywało niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję w przypadku leczenia konwencjonalnego, ale nie leczenia biologicznego (bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego).

W punkcie wyjściowym w badaniach CD-1 i CD-2 34% i 36% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy, 7% i 3% pacjentów otrzymywało immunomodulatory, a 15% i 25% pacjentów otrzymywało aminosalicylany.

W obu badaniach u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w punkcie wyjściowym rozpoczynano schemat zmniejszania dawki kortykosteroidów począwszy od tygodnia 4.

Oba badania obejmowały przedłużony o 12 tygodni okres leczenia upadacytynibem w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę i nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na podstawie SF/APS (zmniejszenie o ≥ 30% średniej dobowej częstości wypróżnień bardzo miękkiego lub płynnego stolca i/lub obniżenie o ≥ 30% średniej dobowej punktacji APS i obie wartości niższe niż wartości w punkcie wyjściowym) w 12. tygodniu.

Aktywność kliniczna i objawy choroby

W badaniach CD-1 i CD-2 u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg uzyskano równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy remisji klinicznej w 12. tygodniu w porównaniu z placebo (Tabela 21). Początek skuteczności był szybki i osiągany już w 2. tygodniu (Tabela 21).

W obu badaniach u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 45 mg wystąpiła w porównaniu z placebo znacznie większa poprawa w zakresie zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowej, mierzona na podstawie wyniku oceny w skali FACIT-F w 12. tygodniu.

Ocena endoskopowa

W badaniach CD-1 i CD-2 u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg uzyskano równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi endoskopowej w 12. tygodniu w porównaniu z placebo (Tabela 21). W badaniach CD-1 i CD-2 u większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg (odpowiednio 14% i 19%) w porównaniu z placebo (odpowiednio 0% i 5%) uzyskano wynik SES-CD 0–2.

Tabela 21 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i dodatkowe punkty końcowe skuteczności w badaniach leczenia indukcyjnego CD-1 i CD-2

Badanie	**CD-1 (U-EXCEED)**			**CD-2 (U-EXCEL)**		
Grupa leczenia	**PBO N=171**	**UPA 45 mg N=324**	**Różnica leczenia (95% CI)**	**PBO N=176**	**UPA 45 mg N=350**	**Różnica leczenia (95% CI)**
Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w 12. tygodniu						
Remisja kliniczna[a]	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego				N=78 14%	N=161 47%	33% (22; 44)
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego				N=98 29%	N=189 54%	26% (14; 37)
Odpowiedź endoskopowa[b]	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*

Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego				N=78 9%	N=161 38%	29% (19; 39)
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego				N=98 16%	N=189 52%	36% (25; 46)
Dodatkowe punkty końcowe w 12. tygodniu						
Remisja kliniczna według CDAI[c]	21%	39%	18% (10; 26)[*]	29%	49%	21% (13; 29)[*]
Odpowiedź kliniczna (CR-100)[d]	27%	51%	23% (14; 31)[*]	37%	57%	20% (11; 28)[*]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[a,e]	N=60 7%	N=108 37%	30% (19; 41)[*]	N=64 13%	N=126 44%	33% (22; 44)[*]
Remisja endoskopowa[f]	2%	19%	17% (12; 22)[*]	7%	29%	22% (16; 28)[*]
Gojenie śluzówki[g]	N=171 0%	N=322 17%	17% (13; 21)[***]	N=174 5%	N=349 25%	20% (14; 25)[***]
Punkty końcowe dotyczące wczesnego początku działania						
Remisja kliniczna w 4. tygodniu[a]	9%	32%	23% (17; 30)[*]	15%	36%	21% (14; 28)[*]
CR-100 w 2. tygodniu[d]	12%	33%	21% (14; 28)[*]	20%	32%	12% (4; 19)[**]

Skróty: PBO = placebo; UPA = upadacytynib
[*] $p < 0,001$; skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[**] $p < 0,01$; skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[***] Nominalna wartość $p < 0,001$ dla porównania UPA z PBO; skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[a] Średni dobowy wynik SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0 i obie wartości poniżej wartości wyjściowej
[b] Zmniejszenie wyniku SES-CD o > 50% w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu leczenia indukcyjnego (lub w przypadku pacjentów z wyjściową punktacją 4 w skali SES-CD w badaniu leczenia indukcyjnego zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu leczenia indukcyjnego)
[c] CDAI < 150
[d] Zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów względem wartości wyjściowej
[e] Dyskontynuacja przyjmowania steroidów i uzyskanie remisji klinicznej u pacjentów przyjmujących steroidy w punkcie wyjściowym
[f] SES-CD ≤ 4 i zmniejszenie o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej oraz bez wyniku oceny w podskali > 1 w przypadku jakiejkolwiek indywidualnej zmiennej
[g] Wynik oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD wynoszący 0 u pacjentów z wynikiem oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD ≥ 1 w punkcie wyjściowym

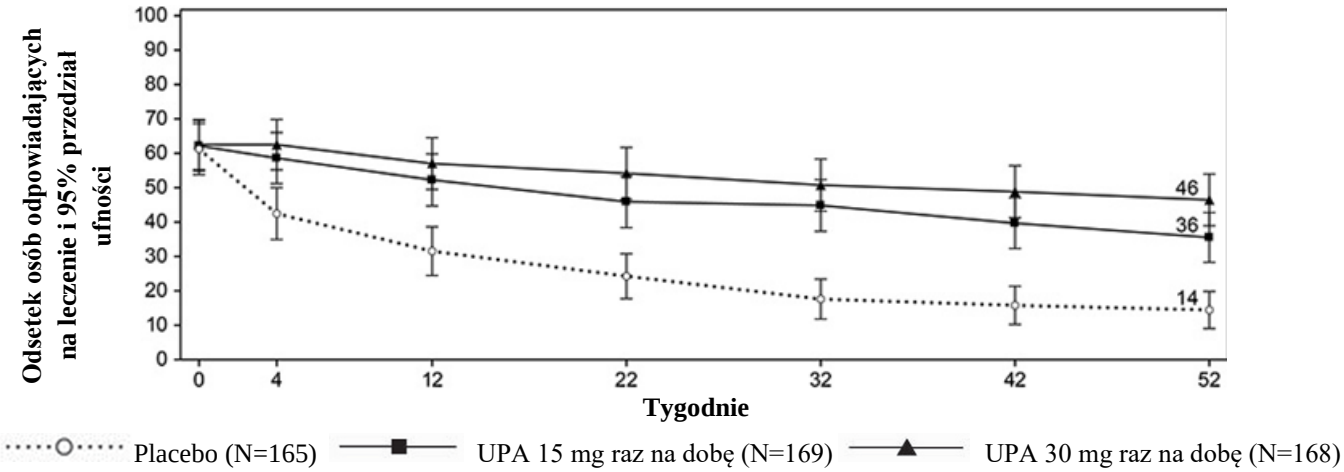
Badanie leczenia podtrzymującego (CD-3)

W ramach analizy skuteczności w badaniu CD-3 oceniono 502 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na podstawie SF/APS po 12-tygodniowym leczeniu indukcyjnym upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę. Pacjenci zostali ponownie losowo przydzieleni do schematu leczenia podtrzymującego upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg raz na dobę albo placebo przez 52 tygodnie.

Aktywność kliniczna i objawy choroby

U istotnie większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg uzyskano równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci remisji klinicznej w 52. tygodniu w porównaniu z placebo (Rycina 6, Tabela 22).

Rycina 6. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w badaniu leczenia podtrzymującego CD-3



U pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 30 mg wystąpiła w porównaniu z placebo istotnie większa poprawa w zakresie zmęczenia w stosunku do punktu wyjściowego, mierzona na podstawie wyniku oceny w skali FACIT-F w 52. tygodniu.

Tabela 22 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i dodatkowe punkty końcowe skuteczności w 52. tygodniu w badaniu leczenia podtrzymującego CD-3

Grupa leczenia	**PBO[+] N=165**	**UPA 15 mg N=169**	**UPA 30 mg N=168**	**Różnica leczenia 15 mg *vs.* PBO (95% CI)**	**Różnica leczenia 30 mg *vs.* PBO (95% CI)**
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe					
Remisja kliniczna[a]	14%	36%	46%	22% (14; 30)[*]	32% (23; 40)[*]
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Odpowiedź endoskopowa[b]	7%	28%	40%	21% (14; 28)[*]	34% (26; 41)[*]
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Dodatkowe punkty końcowe					
Remisja kliniczna według CDAI[c]	15%	37%	48%	24% (15; 32)[*]	33% (24; 42)[*]
Odpowiedź kliniczna (CR-100)[d]	15%	41%	51%	27% (18; 36)[*]	36% (28; 45)[*]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów[a,e]	14%	35%	45%	21% (13; 30)[*]	30% (21; 39)[*]

Utrzymywanie się remisji klinicznej[a,f]	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20; 44)[*]	40% (28; 52)[*]
Remisja endoskopowa[g]	5%	19%	29%	14% (8; 21)[*]	24% (16; 31)[*]
Gojenie śluzówki[h]	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4; 16)[***]	21% (14; 27)[***]
Głęboka remisja[a,i]	4%	14%	23%	10% (4; 16)[**]	18% (11; 25)[*]

Skróty: PBO = placebo; UPA = upadacytynib
[+] Grupa placebo obejmowała pacjentów, u których po zastosowaniu upadacytynibu w dawce 45 mg uzyskano odpowiedź kliniczną na podstawie SF/APS na koniec badania leczenia indukcyjnego i którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego
[*] $p < 0,001$, skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[**] $p < 0,01$, skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[***] Nominalna wartość $p < 0,001$ dla porównania UPA z PBO, skorygowana różnica leczenia (95% CI)
[a] Średni dobowy wynik SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0 oraz obie wartości poniżej wartości wyjściowej
[b] Zmniejszenie wyniku SES-CD o > 50% w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu leczenia indukcyjnego (lub w przypadku pacjentów z wyjściową punktacją 4 w skali SES-CD w badaniu leczenia indukcyjnego zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu leczenia indukcyjnego)
[c] CDAI < 150
[d] Zmniejszenie wskaźnika CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości wyjściowej
[e] Bez przyjmowania kortykosteroidów przez 90 dni przed 52. tygodniem i osiągnięcie remisji klinicznej. W podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali kortykosteroidy na początku leczenia indukcyjnego, 38% (N=63) pacjentów w grupie przyjmującej upadacytynib w dawce 15 mg, 38% (N=63) w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 30 mg i 5% (N=61) w grupie placebo nie przyjmowało kortykosteroidów przez 90 dni przed 52. tygodniem i uzyskało remisję kliniczną
[f] Definiowane jako osiągnięcie remisji klinicznej w 52. tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną na początku badania leczenia podtrzymującego
[g] SES-CD ≤ 4 i zmniejszenie o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej oraz bez wyniku oceny w skali podrzędnej > 1 w przypadku jakiejkolwiek indywidualnej zmiennej
[h] Wynik oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD wynoszący 0 u pacjentów z wynikiem oceny w podskali dotyczącej powierzchni z owrzodzeniem SES-CD ≥ 1 w punkcie wyjściowym
[i] Remisja kliniczna i remisja endoskopowa

Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź kliniczna na podstawie SF/APS na leczenie indukcyjne upadacytynibem w 12. tygodniu w badaniach CD-1 i CD-2 (122 pacjentów), otrzymywali upadacytynib w dawce 30 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni. Spośród tych pacjentów u 53% uzyskano odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu. Spośród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na przedłużony okres leczenia i którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące upadacytynibem w dawce 30 mg, u 25% uzyskano remisję kliniczną, a u 22% uzyskano odpowiedź endoskopową w 52. tygodniu.

Ocena endoskopowa

W badaniu CD-3 u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg uzyskano równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi endoskopowej w 52. tygodniu w porównaniu z placebo (Tabela 22). Oprócz endoskopowych punktów końcowych opisanych w Tabeli 22 u większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg (odpowiednio 11% i 21%) w porównaniu z placebo (3%) uzyskano wynik 0–2 w skali SES-CD w 52. tygodniu. Remisję endoskopową bez kortykosteroidów wśród pacjentów otrzymujących steroidy w punkcie wyjściowym uzyskano w 52. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg (odpowiednio 17% i 25%) w porównaniu z placebo (3%).

Ustąpienie objawów pozajelitowych

Ustąpienie objawów pozajelitowych obserwowano w 52. tygodniu u większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg (25%) i istotnie większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 30 mg (36%) w porównaniu z placebo (15%).

Leczenie ratunkowe

W badaniu CD-3 pacjenci, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź lub utracili odpowiedź podczas leczenia podtrzymującego, kwalifikowali się do leczenia ratunkowego upadacytynibem w dawce 30 mg. Spośród pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i otrzymywali leczenie ratunkowe upadacytynibem w dawce 30 mg przez co najmniej 12 tygodni, u 84% (76/90) uzyskano odpowiedź kliniczną na podstawie SF/APS, a u 48% (43/90) uzyskano remisję kliniczną 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia ratunkowego.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Pacjenci leczeni upadacytynibem wykazywali w porównaniu z placebo większą poprawę pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. ***health-related quality of life,*** HRQOL) mierzonej za pomocą punktacji całkowitej kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. ***Inflammatory Bowel Disease Questionnaire***, IBDQ). Poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 punktacjach domen: objawy układowe (w tym zmęczenie) i objawy ze strony jelit (w tym ból brzucha i pilna potrzeba oddania kału), a także objawy układowe, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie emocjonalne. Zmiany punktacji całkowitej w kwestionariuszu IBDQ w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu stosowania upadacytynibu w dawce 45 mg raz na dobę w porównaniu z placebo wynosiły odpowiednio 46,0 i 21,6 w badaniu CD-1 oraz 46,3 i 24,4 w badaniu CD-2. Zmiany całkowitej punktacji w kwestionariuszu IBDQ w 52. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej wynosiły 59,3, 64,5 i 46,4 odpowiednio u pacjentów leczonych upadacytynibem raz na dobę w dawce 15 mg, 30 mg i placebo.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Skuteczność upadacytynibu u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oceniano na podstawie dostosowanej do ekspozycji ekstrapolacji określonej skuteczności upadacytynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Dane te potwierdza ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z jedną grupą leczenia z udziałem 122 dzieci i młodzieży (2 do < 18 lat) z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Podgrupy pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przy włączaniu do badania obejmowały chorobę wielostawową bez obecności czynnika reumatoidalnego (67,2%), chorobę wielostawową z obecnością czynnika reumatoidalnego (16,4%), chorobę rozszerzoną nielicznostawową (14,8%) oraz idiopatyczne układowe młodzieńcze zapalenie stawów bez objawów ogólnoustrojowych (1,6%). Łącznie 22,1% pacjentów poddano wcześniej leczeniu biologicznymi DMARD. Na etapie wyjściowym 36,9% pacjentów łącznie otrzymywało jednocześnie metotreksat. Zmiany w dawkowaniu metotreksatu lub innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. kortykosteroidy, NSAIDs) były dozwolone w czasie trwania badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali upadacytynib w postaci tabletek w dawce 15 mg raz na dobę lub równoważną dawkę upadacytynibu w postaci roztworu doustnego dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę przez okres do 156 tygodni.

Odpowiedź kliniczna

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź w tygodniu 12. i 48., przedstawiono w Tabeli 23. Skuteczność była zasadniczo zgodna z odpowiedziami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Tabela 23 Odpowiedź kliniczna

	Tydzień 12 N=122	**Tydzień 48 N=122**
Odpowiedź ACR 70 u dzieci i młodzieży[a]	66,4%	79,5%
Remisja JADAS27-CRP[b]	23,0%	43,4%
Skróty: [a] ACR 70 u dzieci i młodzieży = poprawa o ≥ 70% u dzieci i młodzieży według American College of Rheumatology [b] Remisja JADAS27-CRP = wynik w skali oceny nasilenia młodzieńczego zapalenia stawów na podstawie 27 stawów, remisja w zakresie białka C-reaktywnego; definiowana jako JADAS27-CRP ≤ 1 Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zgłaszano z użyciem imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.		

Atopowe zapalenie skóry

Łącznie zrandomizowano 542 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trzech globalnych badaniach III fazy, z których 344 zostało ocenionych w analizie pierwotnej. Nastolatki w analizie pierwotnej zostali zrandomizowani do otrzymywania upadacytynibu w dawce 15 mg (N=114) lub 30 mg (N=114), lub odpowiedniego placebo (N=116), stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami do podawania miejscowego. Skuteczność była zgodna między młodzieżą a dorosłymi. Wyniki skuteczności uzyskane w 16. tygodniu utrzymywały się do 260. tygodnia u młodzieży leczonej upadacytynibem 15 mg lub 30 mg (w 260. tygodniu: N=273 w badaniu; N=261 z danymi dotyczącymi skuteczności).

Profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych, z zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania niektórych działań niepożądanych, w tym neutropenii i półpaśca. W przypadku obu dawek częstość występowania neutropenii była nieznacznie zwiększona u młodzieży w porównaniu z dorosłymi. W przypadku obu dawek częstość występowania półpaśca była wyższa u dorosłych w porównaniu z młodzieżą.

Tabela 24 Wyniki skuteczności upadacytynibu u młodzieży w 16. tygodniu

Badanie	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Grupa leczenia	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Liczba zrandomizowanych nastoletnich uczestników	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% pacjentów z odpowiedzią (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 [a,b]	8 (0,16)	38 (23,53)	69 (55,83)	3 (0,8)	42 (26,59)	62 (46,79)	8 (0,16)	31 (16,45)	65 (50,80)
EASI 75[a]	8 (0,17)	71 (58,85)	83 (72,95)	14 (3,25)	67 (51,83)	74 (59,90)	30 (16,44)	56 (41,72)	76 (62,90)
NRS nasilenia świądu	15 (4,27)	45 (30,60)	55 (40,70)	3 (0,8)	33 (16,50)	50 (33,67)	13 (2,24)	42 (26,58)	55 (38,72)

(poprawa ≥ 4 punkty)									

Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo
Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi.
[a] W oparciu o liczbę zrandomizowanych uczestników
[b] Pacjent z odpowiedzią był definiowany jako pacjent z wynikiem w skali vIGA-AD 0 lub 1 („czysta skóra" lub „prawie czysta skóra") z redukcją o ≥ 2 punkty w skali porządkowej 0-4.
[c] Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu ≥ 4 na początku badania).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RINVOQ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów (w tym reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów), atopowym zapaleniu skóry, łysieniu plackowatym, bielactwie, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja osoczowa upadacytynibu w zakresie dawek terapeutycznych jest zależna od dawki. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 4 dni z minimalną kumulacją po wielokrotnym podawaniu tabletki raz na dobę.

Produkt leczniczy RINVOQ w postaci tabletek oraz produkt leczniczy RINVOQ w postaci roztworu doustnego nie są biorównoważne. Dlatego te dwie postacie farmaceutyczne nie mogą być stosowane zamiennie w przeliczeniu miligram do miligrama (patrz punkt 4.2).

Wchłanianie

Po podaniu doustnym upadacytynibu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, upadacytynib jest wchłaniany z medianą T_{max} wynoszącą 2 do 4 godzin. Przyjęcie upadacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na upadacytynib (zwiększenie wartości AUC o 29% i C_{max} o 39% do 60%). W badaniach klinicznych upadacytynib podawano niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). *In vitro,* upadacytynib jest substratem transporterów błonowych P-gp i BCRP.

Dystrybucja

Upadacytynib wiąże się z białkami osocza w 52%. Upadacytynib przechodzi w podobnych ilościach do osocza i komórkowych komponentów krwi, na co wskazuje stosunek stężenia we krwi i w osoczu wynoszący 1,0.

Metabolizm

Upadacytynib jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 z możliwym niewielkim udziałem CYP2D6. Farmakologiczne działanie upadacytynibu przypisywane jest cząsteczce związku macierzystego. W badaniu znakowanego radioaktywnie leku przeprowadzonym u ludzi, upadacytynib w postaci niezmienionej stanowił 79% całkowitej radioaktywności w osoczu, a główny metabolit (produkt monooksydacji, a następnie glukuronidacji) stanowił 13% całkowitej radioaktywności w osoczu. Nie zidentyfikowano czynnych metabolitów upadacytynibu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki [^{14}C] upadacytynibu w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, upadacytynib był wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (24%) i kałem

(38%). Około 34% dawki upadacytynibu było wydalane w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania upadacytynibu w fazie końcowej eliminacji wynosił od 9 do 14 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 18%, 33% i 44% u osób z odpowiednio łagodnym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 60 do 89 ml/min/1,73 m^2), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m^2) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m^2) zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wartość C_{max} upadacytynibu była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek i zaburzeniami czynności nerek. Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) i umiarkowane (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 28% i 24% u osób z odpowiednio łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość C_{max} upadacytynibu była niezmieniona u osób z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i o 43% wyższa u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkim (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka upadacytynibu i stężenia w stanie stacjonarnym są podobne u dorosłych i młodzieży w wieku 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym i bielactwem.

Dawkowanie u młodzieży o masie ciała od 30 kg do < 40 kg z atopowym zapaleniem skóry określono z zastosowaniem modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących narażenia u młodzieży < 40 kg z atopowym zapaleniem skóry.

Przewiduje się, że ekspozycje osoczowe upadacytynibu ($C_{max,ss}$ oraz $AUC_{24,ss}$) u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów po zastosowaniu zalecanego schematu dawkowania pediatrycznego opartego na masie ciała będą podobne do docelowej ekspozycji osoczowej upadacytynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących zalecaną dawkę.

Nie ustalono farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 2 lat lub o masie ciała < 10 kg.

Nie oceniano jeszcze farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 12 lat) z atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym lub bielactwem.

Czynniki wewnętrzne

Wiek, płeć, masa ciała, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na upadacytynib w populacjach pacjentów dorosłych. Wyniki w zakresie farmakokinetyki upadacytynibu są spójne w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym, bielactwem, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

U dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których początkowa masa ciała wynosiła od 11 do 114 kg klirens upadacytynibu zwiększał się wraz ze wzrostem masy ciała, co potwierdza zasadność ustalania dawki w oparciu o masę ciała (patrz Tabela 1). Wiek (w zakresie od 2 do < 18 lat) nie miał dodatkowego wpływu na farmakokinetykę upadacytynibu po uwzględnieniu wpływu masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Upadacytynib, przy ekspozycji (na podstawie AUC) około 4 i 10 razy większej niż dawka kliniczna wynosząca 15 mg, 2 i 5 razy większej niż dawka kliniczna wynosząca 30 mg oraz 1,7 i 4 razy większej niż dawka kliniczna 45 mg odpowiednio u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley, nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym dwa lata badaniu rakotwórczości u szczurów szczepu Sprague-Dawley. Upadacytynib nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 26 tygodni badaniu rakotwórczości na transgenicznych myszach CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacytynib nie wykazał działania mutagennego lub genotoksycznego, co stwierdzono na podstawie wyników badań *in vitro* i *in vivo* w kierunku mutacji genetycznych i aberracji chromosomowych.

Upadacytynib nie wpływał na płodność u samców lub samic szczurów przy ekspozycji na podstawie AUC do około 17 i 34 razy większej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wynosząca 45 mg odpowiednio u samców i samic w badaniu płodności i rozwoju we wczesnym okresie embrionalnym. Zależną od dawki zwiększoną resorpcję płodów związaną z utratą zarodka po zagnieżdżeniu w tym badaniu płodności u szczurów przypisywano wpływowi upadacytynibu na rozwój/działaniu teratogennemu. Nie zaobserwowano działań niepożądanych przy ekspozycji poniżej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC). Utratę zarodka po zagnieżdżeniu obserwowano przy ekspozycji 9 razy większej niż ekspozycja kliniczna przy MRHD wynoszącej 45 mg (na podstawie AUC).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u zwierząt upadacytynib miał działanie teratogenne zarówno u szczurów jak i królików. Upadacytynib powodował nasilenie wad rozwojowych układu kostnego u szczurów po 1,6, 0,8 i 0,6 razy ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) odpowiednio po dawkach 15, 30 i 45 mg (MRHD). U królików obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego po 15, 7,6 i 6-krotności ekspozycji klinicznej odpowiednio po dawkach 15, 30 i 45 mg (na podstawie AUC).

Po podaniu upadacytynibu samicom szczurów w okresie laktacji, dynamika stężeń upadacytynibu w mleku na ogół była analogiczna do dynamiki stężeń w osoczu matki, przy czym stężenie w mleku było 30 razy większe od stężenia w osoczu matki. Około 97% substancji wykrytej w mleku stanowiła cząsteczka macierzysta, upadacytynib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Mannitol
Kwas winowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172) (wyłącznie moc 15 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172) (wyłącznie moc 45 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach: 2 lata
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w butelkach: 3 lata

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach: 2 lata
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w butelkach: 3 lata

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach: 2 lata
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w butelkach: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym blistrze lub butelce w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Blistry kalendarzowe z polichlorku winylu/polietylenu/polichlorotrifluoroetylenu i aluminium w opakowaniach zawierających 28 lub 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub opakowaniach zbiorczych zawierających 84 (3 opakowania po 28) tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i nakrętką z polipropylenu w pudełku zawierającym 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Wielkość opakowania: 1 butelka (30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) lub 3 butelki (90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Blistry kalendarzowe z polichlorku winylu/polietylenu/polichlorotrifluoroetylenu i aluminium w opakowaniach zawierających 28 lub 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i nakrętką z polipropylenu w pudełku zawierającym 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Wielkość opakowania: 1 butelka (30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) lub 3 butelki (90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Blistry kalendarzowe z polichlorku winylu/polietylenu/polichlorotrifluoroetylenu i aluminium w opakowaniach zawierających 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i nakrętką z polipropylenu w pudełku zawierającym 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RINVOQ 1 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 1 mg upadacytynibu.

Substancja pomocnicza/substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 0,3 mg benzoesanu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, o pH 3,0 – 3,8

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowe z dodatnim [RF+] lub ujemnym [RF-] wynikiem badania pod kątem obecności czynnika reumatoidalnego, rozszerzone nielicznostawowe) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.

Dawkowanie

Zalecana dawka zależy od masy ciała.

Tabela 1 Dawkowanie upadacytynibu u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku dwóch lat i starszych

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
10 do < 20 kg	3 mg (roztwór doustny 3 ml) dwa razy na dobę
20 do < 30 kg	4 mg (roztwór doustny 4 ml) dwa razy na dobę
≥ 30 kg	6 mg (roztwór doustny 6 ml) dwa razy na dobę lub 15 mg (jedna tabletka 15 mg) raz na dobę

Produkt leczniczy RINVOQ w postaci tabletek oraz produkt leczniczy RINVOQ w postaci roztworu doustnego nie są biorównoważne. Dlatego te dwie postacie farmaceutyczne nie mogą być stosowane zamiennie w przeliczeniu miligram do miligrama.

Rozpoczęcie podawania produktu

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC) wynosi < 0,5 x 10^9 komórek/l, bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi < 1 x 10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi < 8 g/dl (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Przerwanie podawania produktu

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.

Przerwanie podawania produktu może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych opisanych w Tabeli 2.

Tabela 2 Parametry laboratoryjne i zalecenia dotyczące monitorowania

Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Wytyczne dotyczące monitorowania
Bezwzględna liczba neutrofili (ANC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ANC wynosi < 1 x 10^9 komórek/l i można je wznowić, gdy ANC powtórnie przekroczy tę wartość.	Oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie nie później niż 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Następnie poddać ocenie zgodnie z zasadami indywidualnego postępowania terapeutycznego.
Bezwzględna liczba limfocytów (ALC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ALC wynosi < 0,5 x 10^9 komórek/l i można je wznowić, gdy ALC powtórnie przekroczy tę wartość.	
Hemoglobina (Hb)	Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie Hb wynosi < 8 g/dl i można je wznowić, gdy stężenie Hb	

Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Wytyczne dotyczące monitorowania
	powtórnie przekroczy tę wartość.	
Transaminazy wątrobowe	Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.	Oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego.
Lipidy	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	Oznaczyć 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 5.2). Upadacytynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i dlatego nie jest zalecane u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Upadacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci o masie ciała < 10 kg lub w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy RINVOQ w postaci roztworu doustnego należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia. Roztwór doustny RINVOQ należy podawać za pomocą dołączonego wciskanego łącznika do butelki i strzykawki do dawkowania doustnego. Po umieszczeniu strzykawki do łącznika butelkę należy odwrócić i pobrać odpowiednią objętość. Łącznik do butelki należy umieścić w szyjce butelki przy pierwszym użyciu i nie należy go wyjmować po jego włożeniu.

Odnośnie instrukcji dotyczących przygotowania i podawania produktu leczniczego RINVOQ w postaci roztworu doustnego należy skierować pacjenta lub opiekuna do instrukcji użycia (punkt 7) w Ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Upadacytynib należy stosować, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia w przypadku następujących pacjentów:
- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak osoby palące obecnie lub osoby palące długotrwale w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i śmiertelności, niezależnie od przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, co obserwowano w dużym randomizowanym badaniu tofacytynibu (innego inhibitora kinazy janusowej (JAK)), upadacytynib należy stosować u tych pacjentów jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych istnieje podwyższone ryzyko działań niepożądanych podczas podawania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę. W związku z tym dla tej grupy pacjentów zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne JAK i nie zaleca się go, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.

Ciężkie zakażenia

Zgłaszano ciężkie i niekiedy powodujące zgon zakażenia u pacjentów otrzymujących upadacytynib. Ciężkie zakażenia najczęściej zgłaszane w związku ze stosowaniem upadacytynibu to zapalenie płuc (patrz punkt 4.8) i zapalenie tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i posocznicy. W związku ze stosowaniem upadacytynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne jak gruźlica, półpasiec obejmujący wiele dermatomów, kandydoza jamy ustnej/przełyku i kryptokokoza.

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Należy dokładnie monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Pacjent, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjenta z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan pacjenta i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

Większą częstość występowania ciężkich zakażeń obserwowano po podaniu upadacytynibu w dawce 30 mg w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u pacjentów w podeszłym wieku oraz ogólnie u pacjentów z cukrzycą należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 4.2).

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.

Zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy przed podjęciem decyzji czy u danego pacjenta jest właściwe rozpoczęcie leczenia przeciwgruźliczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

<u>Reaktywacja zakażeń wirusowych</u>

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażeń wirusem *Herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest większe u Japończyków leczonych upadacytynibem. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anty-HCV i RNA wirusa zapalenia wątroby typu C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień (patrz punkt 5.1).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib, zgłaszano chłoniaka i inne nowotwory złośliwe.

W dużym randomizowanym, badaniu klinicznym tofacytynibu (innego inhibitora JAK) prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuca, chłoniaka i raka skóry niebędącego czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami czynnika martwicy guza (ang. *tumour necrosis factor,* TNF).

Większą częstość występowania nowotworów złośliwych obserwowano u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 30 mg niż u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów mających inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie) upadacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Rak skóry niebędący czerniakiem (NMSC)

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano przypadki niemelanocytowych nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Większą częstość występowania NMSC obserwowano w przypadku upadacytynibu w dawce 30 mg w porównaniu z upadacytynibem w dawce 15 mg. U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u ≤ 1% pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofili (ANC) < 1 x 10^9 komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) < 0,5 x 10^9 komórek/l oraz stężenie hemoglobiny < 8 g/dl (patrz punkt 4.8). Nie należy rozpoczynać leczenia lub powinno ono zostać czasowo przerwane u pacjentów z wartościami ANC < 1 x 10^9 komórek/l, ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których może wystąpić ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. u pacjentów z chorobą uchyłkową, z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub opioidy). Pacjenci z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna są narażeni na zwiększone ryzyko perforacji jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe

objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano występowanie MACE.

W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano wyższą częstość występowania MACE, definiowanych jako zgon z powodu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) i niezakończony zgonem udar w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

Z tego powodu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości, oraz pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Lipidy

Leczenie upadacytynibem wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) (patrz punkt 4.8). Zwiększone stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły się do wartości przed leczeniem w odpowiedzi na zastosowanie statyn, ale dowody są ograniczone. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność (patrz punkt 4.2, aby sprawdzić zalecenia dotyczące monitorowania).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

Należy oznaczyć aktywność aminotransferaz wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Zaleca się bezzwłoczne ustalenie przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby.

W przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania terapeutycznego zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie upadacytynibem do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE).

W dużym randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniu tofacytynibu (innego inhibitora JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano zależną od dawki wyższą częstość występowania VTE, w tym DVT i PE, w przypadku tofacytynibu w porównaniu z inhibitorami TNF.

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub występowania nowotworu złośliwego (patrz również punkt 4.4 „Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe” i „Nowotwory złośliwe”) upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka innego niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienia nowotworów złośliwych upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka inne niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienie nowotworu złośliwego to przebyta VTE, pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, unieruchomieni, stosujący skojarzone hormonalne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Pacjentów należy okresowo ponownie oceniać w trakcie leczenia upadacytynibem pod kątem zmian ryzyka VTE. Należy niezwłocznie ocenić pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE oraz zakończyć leczenie u pacjentów z podejrzeniem VTE niezależnie od dawki.

Niedrożność żył siatkówki

U pacjentów leczonych inhibitorami JAK, w tym upadacytynibem, zgłaszano niedrożność żył siatkówki. Należy poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na niedrożność żył siatkówki.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących upadacytynib obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości należy odstawić leczenie upadacytynibem i zastosować odpowiednią terapię (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Hipoglikemia u pacjentów leczonych na cukrzycę

Istnieją doniesienia o hipoglikemii po rozpoczęciu stosowania inhibitorów JAK, w tym upadacytynibu, u pacjentów leczonych na cukrzycę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Benzoesan sodu
Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg benzoesanu sodu w każdym mililitrze.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę upadacytynibu

Upadacytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Z tego względu, produkty lecznicze, które silnie hamują lub indukują CYP3A4 mogą wpływać na ekspozycję osoczową upadacytynibu.

Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna i grejpfrut). W badaniu klinicznym, podawanie upadacytynibu w skojarzeniu z ketokonazolem spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o 70% i 75%. U pacjentów przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 upadacytynib w postaci

tabletek w dawce 15 mg raz na dobę lub w postaci roztworu doustnego w dawce 3 mg, 4 mg lub 6 mg dwa razy na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres. W trakcie leczenia upadacytynibem należy unikać jedzenia żywności i picia napojów zawierających grejpfruty.

Podawanie w skojarzeniu z induktorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zmniejszona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak ryfampina i fenytoina), co może prowadzić do zmniejszenia działania leczniczego upadacytynibu. W badaniu klinicznym, podanie w skojarzeniu upadacytynibu po wielokrotnych dawkach ryfampicyny (silny induktor CYP3A) spowodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o około 50% i 60%. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia zmian w aktywności choroby, jeśli upadacytynib jest podawany w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4.

Metotreksat i produkty lecznicze modyfikujące pH (np. środki zobojętniające sok żołądkowy lub inhibitory pompy protonowej) nie mają wpływu na ekspozycję osoczową upadacytynibu.

Możliwy wpływ upadacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podanie wielokrotnych dawek tabletek upadacytynibu 30 mg lub 45 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom miało ograniczony wpływ na osoczową ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A) (zmniejszenie AUC i C_{max} midazolamu o 24-26%), co wskazuje, że tabletka upadacytynibu 30 mg lub 45 mg raz na dobę może wywierać słabe działanie indukujące CYP3A. W badaniu klinicznym wartości AUC rozuwastatyny i atorwastatyny zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 23%, a wartość C_{max} rozuwastatyny zmniejszyła się o 23% po podaniu wielokrotnych dawek upadacytynibu w tabletkach 30 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom. Upadacytynib nie miał istotnego wpływu na C_{max} atorwastatyny lub ekspozycję osoczową na orto-hydroksyatorwastatynę (główny aktywny metabolit atorwastatyny). Podawanie wielokrotnych dawek upadacytynibu w tabletkach 45 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom prowadziło do ograniczonego wzrostu wartości AUC i C_{max} dekstrometorfanu (wrażliwy substrat CYP2D6) o odpowiednio 30% i 35%, co wskazuje, że upadacytynib w postaci tabletki 45 mg raz na dobę wywiera słabe działanie hamujące na CYP2D6. Nie zaleca się zmiany dawki substratów CYP3A, substratów CYP2D6, rozuwastatyny lub atorwastatyny, gdy podawane są w skojarzeniu z upadacytynibem.

Upadacytynib nie ma istotnego wpływu na ekspozycję osoczową na etynyloestradiol, lewonorgestrel, metotreksat lub produkty lecznicze, które są substratami metabolizmu przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i (lub) ich rodzice bądź opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u pacjentki wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania upadacytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Upadacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików powodując zmiany kostne u płodów szczurów i w sercu płodów królików w przypadku narażenia *in utero*.

Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia upadacytynibem, należy poinformować rodziców o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy upadacytynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie upadacytynibu do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie upadacytynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu upadacytynibu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na oddziaływanie na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Upadacytynib może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ podczas leczenia produktem RINVOQ mogą wystąpić zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*) oraz układowe (ang. *vertigo*) (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 2% pacjentów w co najmniej jednym wskazaniu z najwyższą częstością wśród przedstawionych wskazań) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg były zakażenia górnych dróg oddechowych (19,5%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) (8,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (4,3%), zapalenie oskrzeli (3,9%), nudności (3,5%), neutropenia (2,8%), kaszel (2,2%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (2,2%) i hipercholesterolemia (2,2%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 2% pacjentów) podczas stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg lub 30 mg były: zakażenie górnych dróg oddechowych (25,4%), trądzik (15,1%), opryszczka pospolita (8,4%), ból głowy (6,3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (5,5%), kaszel (3,2%), zapalenie mieszków włosowych (3,2%), ból brzucha (2,9%), nudności (2,7%), neutropenia (2,3%), gorączka (2,1%) i grypa (2,1%).

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 3% pacjentów) podczas stosowania upadacytynibu w dawkach 45 mg, 30 mg lub 15 mg były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,9%), gorączka (8,7%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (7,6%), niedokrwistość (7,4%), ból głowy (6,6%), trądzik (6,3%), półpasiec (6,1%), neutropenia (6,0%), wysypka (5,2%), zapalenie płuc (4,1%), hipercholesterolemia (4,0%), zapalenie oskrzeli (3,9%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej (3,9%), zmęczenie (3,9%), zapalenie mieszków włosowych (3,6%), zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (3,5%), opryszczka pospolita (3,2%) oraz grypa (3,2%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu podczas długotrwałego leczenia był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie kontrolowanym placebo we wszystkich wskazaniach.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na badaniach klinicznych oraz doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób dorosłych i młodzieży przyjmujących upadacytynib w tabletkach. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000). Częstości podane w Tabeli 3 oparte są na wyższej z częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu RINVOQ w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych (tabletka w dawce 15 mg), atopowego zapalenia skóry (tabletki w dawkach 15 mg i 30 mg), łysienia plackowatego (tabletki w dawkach 15 mg i 30 mg), bielactwa (tabletka w dawce 15 mg), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (tabletki w dawkach 15 mg, 30 mg i 45 mg) lub choroby Leśniowskiego-Crohna (tabletki w dawkach 15 mg, 30 mg i 45 mg). Jeśli zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania między wskazaniami, zostały one przedstawione w przypisach pod tabelą.

Tabela 3 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]	Zapalenie oskrzeli[a,b] Półpasiec [a] Opryszczka[a] Zapalenie mieszków włosowych Grypa Zakażenie układu moczowego Zapalenie płuc[a,h]	Kandydoza jamy ustnej Zapalenie uchyłków Posocznica	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak skóry niebędący czerniakiem[f]		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość[a] Neutropenia[a] Limfopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Pokrzywka[c,g]	Ciężkie reakcje nadwrażliwości[a,e]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia [a,b] Hiperlipidemia[a,b]	Hipertriglicerydemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy[a,j] Zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy układowe (ang. *vertigo*)[a]		

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha[a] Nudności	Perforacja przewodu pokarmowego[i]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik[a,c,d,g]	Wysypka[a]		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zmiana zabarwienia nasienia[l]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy[a,k]		
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność AlAT[b] Zwiększona aktywność AspAT[b] Zwiększenie masy ciała[g]		

[a] Przedstawione jako termin zgrupowany
[b] W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności AlAT i AspAT była określana jako niezbyt często.
[c] W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często.
[d] W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często.
[e] Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy.
[f] Większość zdarzeń zgłaszano jako rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.
[g] U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna częstość występowania dla trądziku była określana jako często, a dla pokrzywki i zwiększenia masy ciała jako niezbyt często.
[h] Zapalenie płuc występowało często w chorobie Leśniowskiego-Crohna i niezbyt często w innych wskazaniach.
[i] Częstość występowania na podstawie badań klinicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna.
[j] Ból głowy występował bardzo często w badaniu dotyczącym olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.
[k] Częstość występowania na podstawie badania dotyczącego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.
[l] Zgłoszenia dotyczące zmiany zabarwienia nasienia, przeważnie na niebiesko, a rzadziej na zielono, występowały głównie u pacjentów przyjmujących upadacytynib w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Znaczenie kliniczne zmiany zabarwienia nasienia jest nieznane.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 27,4%

w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 20,9% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat (MTX), częstość występowania zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 19,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 24,0% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy (2 630 pacjentów) wynosiła 93,7 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,6% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej MTX. Łączna długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,8 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęstszym ciężkim zakażeniem było zapalenie płuc. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów leczonych jednocześnie lekami z grupy DMARDs, częstość występowania zakażenia oportunistycznego w okresie 12/14 tygodni wynosiła 0,5% w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni nie było przypadków zakażenia oportunistycznego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg w monoterapii, a w grupie otrzymującej MTX częstość występowania wynosiła 0,2%. Łączna długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,7 zdarzenia na 100 pacjentolat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W kontrolowanych placebo badaniach, w których pacjenci otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ≥ 3 x górna granica normy (GGN) w co najmniej jednym oznaczeniu u 2,1% oraz 1,5% pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,5% oraz 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Spośród 22 przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych większość miała charakter bezobjawowy i przejściowy.

W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą MTX, w okresie 12/14 tygodni zwiększenie aktywności AlAT i AspAT ≥ 3 x GGN w przynajmniej jednym oznaczeniu zaobserwowano u 0,8% oraz 0,4% pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg, w porównaniu z odpowiednio 1,9% i 0,9% pacjentów leczonych MTX.

Profil i częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT i AspAT były stabilne w czasie, również w długookresowych badaniach kontynuacyjnych.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie upadacytynibem 15 mg było związane ze zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Nie stwierdzono zmian w stosunku LDL/HDL. Zwiększenie stężeń obserwowano po 2 do 4 tygodniach leczenia

i utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia. W badaniach kontrolowanych u pacjentów z początkowymi wartościami poniżej określonych limitów, zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu obserwowano co najmniej raz w okresie 12/14 tygodni u następujących odsetków pacjentów (w tym pacjentów z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 62% *vs.* 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 42% *vs.* 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 89% *vs.* 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- triglicerydy ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 25% *vs.* 15%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni, obserwowano zwiększenie aktywności CPK. Zwiększone aktywności CPK > 5 x górna granica normy (GGN) odnotowano w okresie 12/14 tygodni u 1,0% i 0,3% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W większości przypadków zwiększenie aktywności > 5 x GGN miało charakter przejściowy i nie wymagało przerwania leczenia. Średnie aktywności CPK zwiększały się przez 4 tygodnie ze średnim zwiększeniem o 60 IU/l w 12. tygodniu, a następnie utrzymywały się na stabilnym podwyższonym poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach, w których pacjenci otrzymywali jednocześnie leki z grupy DMARDs, w okresie do 12/14 tygodni zmniejszenie liczby neutrofili poniżej 1 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym oznaczeniu wystąpiło u 1,1% i < 0,1% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i w grupach otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ANC < 1 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). Średnia liczba neutrofili zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofili utrzymywała się na stabilnym, niższym niż przed rozpoczęciem leczenia poziomie, również podczas kontynuacji terapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów leczonych upadacytynibem w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem monoterapii obserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (odpowiednio 2,6 zdarzenia na 100 pacjentolat i 1,3 zdarzenia na 100 pacjentolat) i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (zwiększenie aktywności AlAT co najmniej 3. stopnia odpowiednio 1,4% i 0,4%).

Spondyloartropatia osiowa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynną spondyloartropatią osiową leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Zasadniczo profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52 tygodni wynosiła 5,7% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 10,7% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 5,9 zdarzenia na 100 pacjentolat i 10,5 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w ciągu 52 tygodni wynosiła 1,9% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 0,9% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 1,8 zdarzenia na 100 pacjentolat i 1,5 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym częstość występowania półpaśca w ciągu 52 tygodni wynosiła 5,3% w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i 2,7% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg wynosiła 5,9 zdarzenia na 100 pacjentolat i 3,0 zdarzenia na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Atopowe zapalenie skóry

Zakażenia

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 39% i 43% w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 82,6 i 92,7 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,2 i 2,6 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, najczęściej ze zgłaszanych zakażeń oportunistycznych (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) był wyprysk opryszczkowy. W grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,7% i 0,8% w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) w okresie do 260. tygodnia w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,7 i 2,0 zdarzenia na 100 pacjentolat. Długookresowa częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,5 i 1,9 zdarzenia na 100 pacjentolat. Długookresowa częstość występowania półpaśca w okresie do 260. tygodnia w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2 i 5,3 zdarzenia na 100 pacjentolat. W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zależne od dawki zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥ 3 x GGN), parametrów lipidowych, wartości CPK (> 5 x GGN) i neutropenia (ANC < 1 x 10^9 komórek/l) związane z leczeniem upadacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych.

Niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano po 16. tygodniu w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry. W 52. tygodniu średnie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości wyjściowych wyniosło 0,41 mmol/l dla upadacytynibu w dawce 15 mg i 0,56 mmol/l dla upadacytynibu w dawce 30 mg.

Łysienie plackowate

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawkach 15 mg i 30 mg obserwowany u pacjentów z łysieniem plackowatym był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Bielactwo

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg obserwowany u pacjentów z bielactwem był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U pacjentów z bielactwem leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg obserwowano częstsze występowanie hipercholesterolemii (3,4%) w porównaniu z placebo (2,0%).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był zasadniczo zgodny z profilem obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Większą częstość występowania półpaśca obserwowano w okresie 16 tygodni leczenia indukcyjnego w porównaniu z 8 tygodniami.

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania zakażeń w ciągu 8 tygodni w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła odpowiednio 20,7% i 17,5%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 40,4% i 44,2% w porównaniu z 38,8% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 64,5 oraz 77,8 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 8 tygodni zarówno w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo wynosiła 1,3%. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych ciężkich zakażeń. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,6% i 3,2% w porównaniu z 3,3% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,0 oraz 4,6 zdarzenia na 100 pacjentolat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas faz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego przez 8 tygodni częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg wynosiła 0,4% oraz 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca). W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym 52 tygodnie częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,8% w porównaniu z 0,8% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń oportunistycznych (z wyłączeniem gruźlicy i półpaśca) w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 0,3 oraz 0,6 zdarzenia na 100 pacjentolat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego w ciągu 8 tygodni częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg wynosiła 0,6% oraz 0% w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania półpaśca wynosiła 3,9% w trakcie 16-tygodniowego leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego przez 52 tygodnie częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,8% i 5,6% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,5 oraz 7,2 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Perforacja przewodu pokarmowego

W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 1 pacjenta leczonego placebo (1,5 na 100 pacjentolat) i u żadnego pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg. W długoterminowym badaniu przedłużonym zdarzenia zgłoszono u 1 pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 15 mg (0,1 na 100 pacjentolat) i u 1 pacjenta leczonego upadacytynibem w dawce 30 mg (< 0,1 na 100 pacjentolat).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego oraz leczenia podtrzymującego zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, zwiększona aktywność AlAT i/lub zwiększona aktywność AspAT ($\geq$ 3 x GGN), wartości CPK (> 5 x GGN) oraz neutropenia (ANC < 1 x 10^9 komórek/l) związane z leczeniem upadacytynibem były ogólnie podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących choroby reumatologicznej oraz atopowego zapalenia skóry. Obserwowano zależne od dawki zmiany tych parametrów laboratoryjnych związane z dawkami 15 mg oraz 30 mg upadacytynibu.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego trwających do 8 tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 2,0% i 0,8% pacjentów w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 45 mg oraz placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego trwającym do 52 tygodni, zmniejszenia liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiły odpowiednio u 1,6%, 1,2% i 0,8% pacjentów w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg oraz placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie zaobserwowano znaczących średnich zmian liczby limfocytów.

Zwiększone stężenie parametrów lipidowych obserwowano po 8 tygodniach leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg i ogólnie utrzymywały się one na stałym poziomie podczas długookresowego leczenia upadacytynibem w dawkach 15 mg oraz 30 mg. W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego wśród pacjentów z początkowymi wartościami wyjściowymi poniżej określonych

limitów obserwowano zwiększenie stężenia powyżej określonego limitu co najmniej raz w okresie 8 tygodni (w tym pacjentów z pojedynczym oznaczeniem podwyższonej wartości):

- cholesterol całkowity ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl): 49% *vs.* 11%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl): 27% *vs.* 9%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl): 79% *vs.* 36%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo
- triglicerydy ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl): 6% *vs.* 4%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 45 mg i w grupie otrzymującej placebo

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych upadacytynibem był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa upadacytynibu.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie 12 tygodni w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i w grupie otrzymującej placebo wynosiła odpowiednio 1,9% i 1,7%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w okresie 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2% i 5,7% w porównaniu z 4,5% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na upadacytynib w dawce 45 mg w ramach leczenia indukcyjnego, wynosiła odpowiednio 5,1 i 7,3 zdarzenia na 100 pacjentolat. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami w badaniach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego były zakażenia żołądkowo-jelitowe.

Perforacja przewodu pokarmowego

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego fazy III perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 1 pacjenta (0,1%) leczonego upadacytynibem w dawce 45 mg i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo przez 12 tygodni. U wszystkich pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg (n=938) w badaniach leczenia indukcyjnego, perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 4 pacjentów (0,4%).

W długotrwałym kontrolowanym placebo okresie perforację przewodu pokarmowego zgłoszono w każdej z grup u 1 pacjenta otrzymującego placebo (0,7 na 100 pacjentolat), upadacytynib w dawce 15 mg (0,4 na 100 pacjentolat) i upadacytynib w dawce 30 mg (0,4 na 100 pacjentolat). U wszystkich pacjentów leczonych doraźnie upadacytynibem w dawce 30 mg (n=336) w wyniku długotrwałego leczenia zgłoszono perforację przewodu pokarmowego u 3 pacjentów (0,8 na 100 pacjentolat).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego oraz leczenia podtrzymującego zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, zwiększona aktywność AlAT i/lub zwiększona aktywność AspAT (≥ 3 x GGN), wartości CPK (> 5 x GGN) oraz neutropenia (ANC < 1 x 10^9 komórek/l) oraz parametrów lipidowych związane z leczeniem upadacytynibem były na ogół podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących choroby reumatologicznej, atopowego zapalenia skóry i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Obserwowano zależne od dawki zmiany tych parametrów laboratoryjnych związane z leczeniem upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego trwających do 12 tygodni zmniejszenie liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 2,2% i 2,0% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego, trwającym do 52 tygodni, zmniejszenie liczby limfocytów poniżej 0,5 x 10^9 komórek/l w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 4,6%, 5,2% i 1,8% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg oraz placebo. W badaniach klinicznych w odpowiedzi na ALC < 0,5 x 10^9 komórek/l leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie obserwowano znaczących średnich zmian liczby limfocytów w miarę upływu czasu.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego, trwających do 12 tygodni, zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 2,7% i 1,4% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg i placebo. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego w okresie obejmującym do 52 tygodni zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl w co najmniej jednym pomiarze wystąpiło u 1,4%, 4,4% i 2,8% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg, 30 mg i placebo. W badaniach klinicznych leczenie przerywano w odpowiedzi na stężenie Hb < 8 g/dl (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia upadacytynibem nie obserwowano znaczących średnich zmian stężenia hemoglobiny w miarę upływu czasu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono, że ogólny odsetek działań niepożądanych był większy po zastosowaniu dawki 30 mg upadacytynibu w porównaniu z dawką 15 mg (patrz punkt 4.4).

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych z ciężkim łysieniem plackowatym.

Spośród 612 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych III fazy dotyczących bielactwa, 55 było w wieku 65 lat lub starszych, z czego 36 było leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg w okresie kontrolowanym placebo. Ogólnie, częstość występowania poważnych i ciężkich działań niepożądanych u pacjentów w wieku 65 lat i starszych była porównywalna w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg i grupie otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Łącznie 122 dzieci i młodzieży (2 do < 18 lat) z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów było leczonych w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z jedną grupą leczenia, w którym osiągnięto 254,6 pacjentolat ekspozycji, z czego 113 pacjentów było poddanych ekspozycji na upadacytynib przez co najmniej jeden rok. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów leczonych upadacytynibem był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu.

Atopowe zapalenie skóry

W globalnych badaniach III fazy (n=343) i dodatkowych uzupełniających badaniach u młodzieży (n=198) leczono łącznie 541 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, z których 264 było narażonych na dawkę 15 mg, a 265 było narażonych na dawkę 30 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych w okresie do 260. tygodnia. Długookresowa częstość występowania działania niepożądanego dotyczącego brodawczaka skóry w okresie do 260. tygodnia

w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,2% i 3,9% zdarzenia na 100 pacjentolat.

Łysienie plackowate

W kontrolowanych placebo badaniach fazy III leczono upadacytynibem łącznie 117 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg z łysieniem plackowatym, z których 62 było narażonych na dawkę 15 mg, a 57 było narażonych na dawkę 30 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych.

Bielactwo

W badaniach III fazy upadacytynibem w dawce 15 mg leczono łącznie 52 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 30 kg. 37 z nich otrzymywało upadacytynib w dawce 15 mg w okresie kontrolowanym placebo. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg obserwowany u nastolatków z bielactwem był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa u nastolatków z atopowym zapaleniem skóry. Nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych u nastolatków leczonych upadacytynibem w okresie kontrolowanym placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych upadacytynib podawano w dawkach do wielkości umożliwiającej osiągnięcie dobowej wartości AUC równej AUC po podaniu 60 mg postaci o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Reakcje niepożądane były porównywalne do obserwowanych po podaniu mniejszych dawek i nie stwierdzono żadnych określonych działań toksycznych. Około 90% dawki upadacytynibu w krążeniu ogólnym jest eliminowane w ciągu 24 godzin po podaniu (w zakresie dawek ocenianych w badaniach klinicznych). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane należy zastosować odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF03

Mechanizm działania

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.

W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej IL-6 oraz fosforylacji białka STAT5 indukowanej IL-7

U zdrowych ochotników podanie upadacytynibu (postać o natychmiastowym uwalnianiu) skutkowała zależnym od dawki i stężenia hamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej przez IL-6 (JAK1/JAK2) i fosforylacji białka STAT5 indukowanej przez IL-7 (JAK1/JAK3) w pełnej krwi. Maksymalne hamowanie zaobserwowano godzinę po podaniu dawki, a powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego nastąpił przed końcem odstępu między dawkami.

Limfocyty

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów do 36. tygodnia leczenia upadacytynibem obserwowano niewielkie, przejściowe zwiększenie średniej wartości ALC w stosunku do wartości wyjściowej, a następnie podczas kontynuacji leczenia stopniowy powrót do wartości wyjściowych lub do nich zbliżonych.

Wysokoczułe białko C-reaktywne (hsCRP)

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów już po tygodniu leczenia upadacytynibem następowało zmniejszenie średnich stężeń hsCRP w porównaniu do wartości wyjściowych, które utrzymywało się na stałym poziomie podczas kontynuacji leczenia.

Badania szczepionek

Wpływ upadacytynibu na odpowiedź humoralną po podaniu adiuwantowej rekombinowanej szczepionki z glikoproteiną E przeciw półpaścowi oceniano u 93 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych w sposób stabilny upadacytynibem w dawce 15 mg. 98% pacjentów otrzymywało jednocześnie metotreksat. 49% pacjentów otrzymywało doustne kortykosteroidy na początku badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zadowalającą odpowiedzią humoralną zdefiniowaną jako ≥ 4-krotny wzrost stężenia miana anty-glikoproteiny E przed szczepieniem w 16. tygodniu (4 tygodnie po szczepieniu 2. dawką). Szczepienie pacjentów

leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg skutkowało zadowalającą odpowiedzią humoralną u 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) pacjentów w 16. tygodniu.

Wpływ upadacytynibu na odpowiedź humoralną po podaniu inaktywowanej skoniugowanej szczepionki polisacharydowej przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) oceniano u 111 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych w sposób stabilny upadacytynibem w dawce 15 mg (n=87) lub 30 mg (n=24). 97% pacjentów (n=108) otrzymywało jednocześnie metotreksat. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zadowalającą odpowiedzią humoralną zdefiniowaną jako ≥ 2-krotny wzrost stężenia przeciwciał od wartości początkowej do tygodnia 4. w co najmniej 6 z 12 antygenów pneumokokowych (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Wyniki w 4. tygodniu wykazały zadowalającą odpowiedź humoralną u 67,5% (95% CI: 57,4, 77,5) i 56,5% (95% CI: 36,3, 76,8) pacjentów leczonych odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Skuteczność upadacytynibu u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oceniano na podstawie dostosowanej do ekspozycji ekstrapolacji określonej skuteczności upadacytynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Dane te potwierdza ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z jedną grupą leczenia z udziałem 122 dzieci i młodzieży (2 do < 18 lat) z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Podgrupy pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przy włączaniu do badania obejmowały chorobę wielostawową bez obecności czynnika reumatoidalnego (67,2%), chorobę wielostawową z obecnością czynnika reumatoidalnego (16,4%), chorobę rozszerzoną nielicznostawową (14,8%) oraz idiopatyczne układowe młodzieńcze zapalenie stawów bez objawów ogólnoustrojowych (1,6%). Łącznie 22,1% pacjentów poddano wcześniej leczeniu biologicznymi DMARD. Na etapie wyjściowym 36,9% pacjentów łącznie otrzymywało jednocześnie metotreksat. Zmiany w dawkowaniu metotreksatu lub innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (np. kortykosteroidy, NSAIDs) były dozwolone w czasie trwania badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali upadacytynib w postaci tabletek w dawce 15 mg raz na dobę lub równoważną dawkę upadacytynibu w postaci roztworu doustnego dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę przez okres do 156 tygodni.

Odpowiedź kliniczna

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź w tygodniu 12. i 48., przedstawiono w Tabeli 4. Skuteczność była zasadniczo zgodna z odpowiedziami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Tabela 4 Odpowiedź kliniczna

	Tydzień 12 N=122	**Tydzień 48 N=122**
Odpowiedź ACR 70 u dzieci i młodzieży[a]	66,4%	79,5%
Remisja JADAS27-CRP[b]	23,0%	43,4%
Skróty: [a] ACR 70 u dzieci i młodzieży = poprawa o ≥ 70% u dzieci i młodzieży według American College of Rheumatology [b] Remisja JADAS27-CRP = wynik w skali oceny nasilenia młodzieńczego zapalenia stawów na podstawie 27 stawów, remisja w zakresie białka C-reaktywnego; definiowana jako JADAS27-CRP ≤ 1 Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zgłaszano z użyciem imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.		

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu 15 mg raz na dobę oceniano w pięciu randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, spełniających kryteria klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r. (patrz Tabela 5). W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci w wieku 18 lat lub starsi. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej 6 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów oraz rozpoznanie układowego zapalenia na podstawie zwiększenia stężenia hsCRP. Cztery badania obejmowały kontynuację leczenia do 5 lat, a jedno badanie (SELECT-COMPARE) obejmowało kontynuację leczenia do 10 lat.

Do analizy pierwotnej w każdym z tych badań włączono wszystkich uczestników poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę upadacytynibu lub placebo, a w celu oceny punktów końcowych w postaci danych kategorialnych posłużono się klasyfikacją „braku odpowiedzi na leczenie" (ang. *non-responder imputation*).

W badaniach III fazy, skuteczność upadacytynibu 15 mg raz na dobę była na ogół podobna do obserwowanej w przypadku stosowania upadacytynibu 30 mg raz na dobę.

Tabela 5 Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania	Populacja (n)	Ramiona leczenia	Główne parametry oceny końcowej
SELECT-EARLY	Uprzednio nieleczeni MTX[a] (947)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • MTX Monoterapia	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 24. tygodniu • Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) • ACR50 • Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS) • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR[b] (648)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • MTX Monoterapia	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 14. tygodniu • Remisja kliniczna (DAS28-CRP) • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Poranna sztywność
SELECT-NEXT	csDMARD-IR[c] (661)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • Placebo Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu • Remisja kliniczna (DAS28-CRP) • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktywność choroby (CDAI) • Poranna sztywność • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1 629)	• Upadacytynib 15 mg • Placebo	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 12. tygodniu

Nazwa badania	Populacja (n)	Ramiona leczenia	Główne parametry oceny końcowej
		• Adalimumab 40 mg Pacjenci przyjmowali jednocześnie MTX	• Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) • ACR20 • Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) *vs.* adalimumab • Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS) • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktywność choroby (CDAI) • Poranna sztywność • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR[e] (499)	• Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • Placebo Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs	• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu • ACR20 • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • SP-36 PCS

Skróty: ACR20 (lub 50) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 50%) wg *American College of Rheumatology* bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying anti-rheumatic drug*); CRP = białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*); DAS28 = wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. *Disease Activity Score 28 joints*); mTSS = zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*); csDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug*); HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), SF-36 PCS = funkcjonowanie fizyczne składowej skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. *Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary),* CDAI = wskaźnik aktywności klinicznej choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*), FACIT-F = funkcjonalna ocena terapii chorób przewlekłych – skala oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*), IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat, n = liczba losowa

[a] Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX lub otrzymali nie więcej niż trzy tygodniowe dawki MTX

[b] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na MTX

[c] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na csDMARDs; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów), jeśli ekspozycja była ograniczona (< 3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku

[d] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie MTX; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD (z wyjątkiem adalimumabu) kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów w badaniu), jeśli ekspozycja była ograniczona (< 3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku

[e] Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub go nie tolerowali

Odpowiedź kliniczna

Remisja i niska aktywność choroby

W badaniach klinicznych istotnie większe odsetki pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągały zarówno niską aktywność choroby (DAS28-CRP ≤ 3,2), jak i remisję kliniczną (DAS28-CRP < 2,6) w porównaniu z otrzymującymi placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 6). W porównaniu ze stosowaniem adalimumabu, osiągnięto istotnie wyższe wskaźniki niskiej aktywności choroby w 12. tygodniu w badaniu SELECT-COMPARE. Ogółem, odsetki zarówno niskiej aktywności choroby, jak i remisji klinicznej były spójne w populacjach pacjentów otrzymujących MTX lub nie. Po 3 latach, 297/651 (45,6%) i 111/327 (33,9%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub adalimumabem w badaniu SELECT COMPARE oraz 216/317 (68,1%) i 149/315 (47,3%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub MTX w monoterapii w badaniu SELECT-EARLY. Wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu, niska aktywność choroby i remisja kliniczna utrzymywały się przez 3 lata.

Odpowiedź ACR

We wszystkich badaniach więcej pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągnęło odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach w porównaniu do otrzymujących placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 6). Czas do rozpoczęcia skutecznego działania mierzonego tymi parametrami był krótki, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu dla ACR20. Zaobserwowano stałe i stabilne odsetki odpowiedzi (z leczeniem MTX lub bez), a odpowiedzi ACR20/50/70 utrzymywały się przez 3 lata wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu.

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało poprawą w poszczególnych komponentach ACR, w tym liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej ocenie przez pacjenta i lekarza, HAQ-DI, ocenie dolegliwości bólowych i hsCRP.

Tabela 6 Odpowiedź i remisja

Badanie	**SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX**		**SELECT MONO MTX-IR**		**SELECT NEXT csDMARD-IR**		**SELECT COMPARE MTX-IR**			**SELECT BEYOND bDMARD-IR**	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Tydzień											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	28	53[g]	19	45[e]	17	48[e]	14	45[e,h]	29	14	43[e]
24[c]/26[d]	32	60[f]					18	55[g,h]	39		
48	39	59[g]						50[h]	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	14	36[g]	8	28[e]	10	31[e]	6	29[e,h]	18	9	29[g]
24[c]/26[d]	18	48[e]					9	41[g,h]	27		
48	29	49[g]						38[i]	28		
ACR20 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	54	76[g]	41	68[e]	36	64[e]	36	71[e,j]	63	28	65[e]
24[c]/26[d]	59	79[g]					36	67[g,i]	57		
48	57	74[g]						65[i]	54		

ACR50 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	14	32[g]	3	23[g]	6	21[g]	5	25[g,h]	13	7	12
24[c]/26[d]	18	44[g]					10	35[g,h]	23		
48	29	51[g]						36[h]	23		
CDAI ≤ 10 (% pacjentów)											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

Skróty: ACR20 (lub 50 lub 70) = poprawa o ≥ 20% (lub ≥ 50% lub ≥ 70%) wg *American College of Rheumatology*; ADA = adalimumab; CDAI = kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. *Clinical Disease Activity Index*); CR = remisja kliniczna (ang. *Clinical Remission*); CRP = białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*), DAS28 = wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. *Disease Activity Score 28 joints*); IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*), LDA = niska aktywność choroby (ang. *Low Disease Activity*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

[a] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

[b] SELECT-MONOTHERAPY

[c] SELECT-EARLY

[d] SELECT-COMPARE

[e] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[f] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[g] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[h] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* adalimumab

[i] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* adalimumab

[j] nominalna wartość p≤ 0,05 upadacytynib *vs.* adalimumab

[k] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

[l] nominalna wartość p≤ 0,05 upadacytynib *vs.* MTX

Uwaga: Dane z 48. tygodnia uzyskane na podstawie analizy z zestawu pełnej analizy (ang. *Full Analysis set*, FAS) według randomizowanej grupy kwalifikowanej jako grupy braku odpowiedzi.

Odpowiedź radiologiczna

Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów oceniano przy użyciu zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score,* mTSS) i jej składowych - skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpary stawowej w 24./26. tygodniu oraz w 48. tygodniu w badaniach SELECT-EARLY i SELECT-COMPARE.

Leczenie upadacytynibem 15 mg skutkowało istotnie większym zahamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu z placebo, gdy stosowano w skojarzeniu MTX w badaniu SELECT-COMPARE oraz w monoterapii w porównaniu z MTX w badaniu SELECT-EARLY (Tabela 7). Analizy skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS ≤ 0) był istotnie wyższy w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg w obydwu badaniach. Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów utrzymywało się do 96. tygodnia w obu badaniach u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg (na podstawie dostępnych wyników od 327 pacjentów z badania SELECT-COMPARE i 238 pacjentów z badania SELECT-EARLY).

Tabela 7 Zmiany w badaniu radiologicznym

Badanie	SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
Leczona grupa	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania					
Tydzień 24[b]/26[c]	0,7	0,1[f]	0,9	0,2[g]	0,1
Tydzień 48	1,0	0,03[e]	1,7	0,3[e]	0,4
Odsetek pacjentów bez postępu choroby widocznego w badaniu radiologicznym[d]					
Tydzień 24[b]/26[c]	77,7	87,5[f]	76,0	83,5[f]	86,8
Tydzień 48	74,3	89,9[e]	74,1	86,4[e]	87,9

Skróty: ADA = adalimumab; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib
[a] Wszystkie dane z 48. tygodnia, dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS ≤ 0
[e] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[f] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX
[g] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało istotnie większą mierzoną za pomocą HAQ-DI poprawą w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu z komparatorami (patrz Tabela 8). Poprawa HAQ-DI utrzymywała się przez 3 lata u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg na podstawie dostępnych wyników z badań SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY.

Tabela 8 Średnia zmiana w HAQ-DI[a,b] od rozpoczęcia badania

Badanie	SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
Leczona grupa	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Punktacja wyjściowa, średnia	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1.5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Tydzień 12[c]/14[d]	-0,5	-0,8[h]	-0,3	-0,7[g]	-0,3	-0.6[g]	-0,3	-0,6[g,i]	-0,5	-0,2	-0,4[g]
Tydzień 24[e]/26[f]	-0,6	-0,9[g]					-0,3	-0,7[h,i]	-0,6		

Skróty: ADA = adalimumab; HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index)*; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacytynib
[a] Wykazane dane to średnie wartości

Badanie	SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
[b] „Kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności”: 0=najlepsza ocena, 3=najgorsza ocena; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, dosięganie przedmiotów, chwytanie oraz aktywności. [c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND [d] SELECT-MONOTHERAPY [e] SELECT-EARLY [f] SELECT-COMPARE [g] kontrolowane na wielokrotność p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX [h] nominalna wartość p≤ 0,001 upadacytynib *vs.* placebo lub MTX [i] nominalna wartość p≤ 0,01 upadacytynib *vs.* adalimumab					

W badaniach SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT i SELECT-COMPARE leczenie upadacytynibem 15 mg skutkowało istotnie większą poprawą w średnim czasie odczuwania porannej sztywności stawów, w porównaniu z placebo lub MTX.

W badaniach klinicznych pacjenci leczeni upadacytynibem stwierdzali istotną poprawę w zakresie jakości życia w samoocenie przy użyciu dotyczącej funkcjonowania fizycznego składowej skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. *Short Form (36) Health Survey,* SF-36) w porównaniu do placebo i MTX. Ponadto, pacjenci leczeni upadacytynibem zgłaszali znaczną poprawę zmęczenia ocenianego przy użyciu funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych – skali oceny zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score,* FACIT-F) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RINVOQ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów (w tym reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów), atopowym zapaleniu skóry, łysieniu plackowatym, bielactwie, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja osoczowa upadacytynibu w zakresie dawek terapeutycznych jest zależna od dawki. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 4 dni z minimalną kumulacją po wielokrotnym podawaniu tabletki raz na dobę.

Produkt leczniczy RINVOQ w postaci tabletek oraz produkt leczniczy RINVOQ w postaci roztworu doustnego nie są biorównoważne. Dlatego też te dwie postacie farmaceutyczne nie mogą być stosowane zamienne w przeliczeniu miligram do miligrama (patrz punkt 4.2).

Wchłanianie

Po podaniu doustnym upadacytynibu w postaci roztworu doustnego 6 mg upadacytynib wchłania się z medianą T_{max} wynoszącą 1 godzinę. Nie przewiduje się, by podawanie roztworu doustnego upadacytynibu z posiłkiem miało istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na upadacytynib.
W badaniach klinicznych upadacytynib podawano niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). *In vitro,* upadacytynib jest substratem transporterów błonowych P-gp i BCRP.

Dystrybucja

Upadacytynib wiąże się z białkami osocza w 52%. Upadacytynib przechodzi w podobnych ilościach do osocza i komórkowych komponentów krwi, na co wskazuje stosunek stężenia we krwi i w osoczu wynoszący 1,0.

Metabolizm

Upadacytynib jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 z możliwym niewielkim udziałem CYP2D6. Farmakologiczne działanie upadacytynibu przypisywane jest cząsteczce związku macierzystego. W badaniu znakowanego radioaktywnie leku przeprowadzonym u ludzi, upadacytynib w postaci niezmienionej stanowił 79% całkowitej radioaktywności w osoczu, a główny metabolit (produkt monooksydacji, a następnie glukuronidacji) stanowił 13% całkowitej radioaktywności w osoczu. Nie zidentyfikowano czynnych metabolitów upadacytynibu.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki [^{14}C] upadacytynibu w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, upadacytynib był wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (24%) i kałem (38%). Około 34% dawki upadacytynibu było wydalane w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania upadacytynibu w fazie końcowej eliminacji wynosi 6 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 18%, 33% i 44% u osób z odpowiednio łagodnym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 60 do 89 ml/min/1,73 m^2), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m^2) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m^2) zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wartość C_{max} upadacytynibu była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek i zaburzeniami czynności nerek. Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) i umiarkowane (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 28% i 24% u osób z odpowiednio łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość C_{max} upadacytynibu była niezmieniona u osób z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i o 43% wyższa u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkim (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka upadacytynibu i stężenia w stanie stacjonarnym są podobne u dorosłych i młodzieży w wieku 12 do 17 lat z atopowym zapaleniu skóry, łysieniem plackowatym i bielactwem. Dawkowanie u młodzieży o masie ciała od 30 kg do < 40 kg z atopowym zapaleniem skóry określono z zastosowaniem modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących narażenia u młodzieży < 40 kg z atopowym zapaleniem skóry.

Przewiduje się, że ekspozycje osoczowe upadacytynibu ($C_{max,ss}$ oraz $AUC_{24,ss}$) u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów po zastosowaniu zalecanego schematu dawkowania pediatrycznego opartego na masie ciała będą podobne do docelowej ekspozycji

osoczowej upadacytynibu u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących zalecaną dawkę.

Nie ustalono farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 2 lat lub o masie ciała < 10 kg).

Nie oceniano jeszcze farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 12 lat) z atopowym zapaleniem skóry, łysieniem plackowatym lub bielactwem.

Czynniki wewnętrzne

Wiek, płeć, masa ciała, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na upadacytynib w populacjach pacjentów dorosłych.

U dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których początkowa masa ciała wynosiła od 11 do 114 kg klirens upadacytynibu zwiększał się wraz ze wzrostem masy ciała, co potwierdza zasadność ustalania dawki w oparciu o masę ciała (patrz Tabela 1). Wiek (w zakresie od 2 do < 18 lat) nie miał dodatkowego wpływu na farmakokinetykę upadacytynibu po uwzględnieniu wpływu masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Upadacytynib, przy ekspozycji (na podstawie AUC) około 4 i 10 razy większej niż dawka kliniczna w postaci tabletki 15 mg, 2 i 5 razy większej niż dawka kliniczna w postaci tabletki 30 mg oraz 1,7 i 4 razy większej niż dawka kliniczna w postaci tabletki 45 mg odpowiednio u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley, nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym dwa lata badaniu rakotwórczości u szczurów szczepu Sprague-Dawley. Upadacytynib nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 26 tygodni badaniu rakotwórczości na transgenicznych myszach CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacytynib nie wykazał działania mutagennego lub genotoksycznego, co stwierdzono na podstawie wyników badań *in vitro* i *in vivo* w kierunku mutacji genetycznych i aberracji chromosomowych.

Upadacytynib nie wpływał na płodność u samców lub samic szczurów przy ekspozycji na podstawie AUC do około 17 i 34 razy większej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (ang. *maximum recommended human dose,* MRHD) w postaci tabletki 45 mg odpowiednio u samców i samic w badaniu płodności i rozwoju we wczesnym okresie embrionalnym. Zależną od dawki zwiększoną resorpcję płodów związaną z utratą zarodka po zagnieżdżeniu w tym badaniu płodności u szczurów przypisywano wpływowi upadacytynibu na rozwój/działaniu teratogennemu. Nie zaobserwowano działań niepożądanych przy ekspozycji poniżej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC). Utratę zarodka po zagnieżdżeniu obserwowano przy ekspozycji 9 razy większej niż ekspozycja kliniczna przy MRHD w postaci tabletki 45 mg (na podstawie AUC).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u zwierząt upadacytynib miał działanie teratogenne zarówno u szczurów jak i królików. Upadacytynib powodował nasilenie wad rozwojowych układu kostnego u szczurów po 1,6, 0,8 i 0,6 razy ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) odpowiednio po tabletkach 15, 30 i 45 mg (MRHD). U królików obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego po 15, 7,6 i 6-krotności ekspozycji klinicznej odpowiednio po tabletkach 15, 30 i 45 mg (na podstawie AUC).

Po podaniu upadacytynibu samicom szczurów w okresie laktacji, dynamika stężeń upadacytynibu w mleku na ogół była analogiczna do dynamiki stężeń w osoczu matki, przy czym stężenie w mleku było 30 razy większe od stężenia w osoczu matki. Około 97% substancji wykrytej w mleku stanowiła cząsteczka macierzysta, upadacytynib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

kwas cytrynowy bezwodny
woda oczyszczona
sodu benzoesan
sodu cytrynian dwuwodny
sukraloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Niezużyty roztwór doustny należy wyrzucić 60 dni po otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór doustny jest dostarczany w butelkach HDPE z wieczkiem zabezpieczonym przed dziećmi.

Każda butelka zawiera 180 ml roztworu. Butelka jest zapakowana w pudełko z dołączonym jednym wciskanym łącznikiem do butelki i jedną strzykawką dozującą o pojemności 10 ml z podziałką co 1 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1404/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.