

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 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.

4. SZCZEGÓLNE 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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

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.

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 zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 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.

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

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.
- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca.
- Należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę u młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.

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.

Rozpoczęcie podawania produktu

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC) wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi $< 1 \times 10^9$ 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 1.

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i zalecenia dotyczące monitorowania

Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Zalecenia dotyczące monitorowania
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ 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 $< 0,5 \times 10^9$ 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.	
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.	12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.
--------	---	---

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

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 w dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

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 dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci w wieku poniżej 12 lat z atopowym zapaleniem skóry. Dane nie są dostępne. Nie są dostępne dane dotyczące ekspozycji klinicznej u młodzieży o masie ciała < 40 kg (patrz punkt 5.2).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RINVOQ u dzieci i młodzieży w wieku 0 do poniżej 18 lat z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Dane nie są dostępne.

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).
- Cięża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, takrolimus i leki biologiczne z grupy DMARDs lub inne inhibitory kinaz janusowych (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 i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8). U pacjentów otrzymujących upadacytynib zgłaszano przypadki bakteryjnego zapalenia opon mózgowych. 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.

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.

W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

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 aby sprawdzić dane dotyczące inaktywowanej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) i jednoczesnego stosowania z upadacytynibem).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.

W badaniach klinicznych upadacytynibu obserwowano nowotwory złośliwe. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia upadacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznany nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia upadacytynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych upadacytynibem zgłaszano raki skóry niebędące czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowości hematologiczne

W badaniach klinicznych u $\leq 1\%$ pacjentów zgłaszano bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględną liczbę limfocytów (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ 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 $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl zaobserwowanymi podczas rutynowego postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

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.

Aktywność enzymów należy ocenić 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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT/PE upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy określaniu ryzyka wystąpienia DVT/PE obejmują podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie, pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym i przedłużające się unieruchomienie. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie upadacytynibem a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom i zastosować odpowiednie leczenie.

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 osoczną upadacytynibu.

Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol i klarytromycyna). 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 dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres.

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 ryfampicy (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 osoczną upadacytynibu.

Możliwy wpływ upadacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podanie wielokrotnych dawek upadacytynibu 30 mg raz na dobę zdrowym uczestnikom miało ograniczony wpływ na osoczną ekspozycję na midazolam (wrażliwy substrat CYP3A) (zmniejszenie AUC i C_{max} midazolamu o 26%) co wskazuje, że upadacytynib 30 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 osoczną na orto-hydroksyatorwastatynę (główny aktywny metabolit atorwastatyny). Nie zaleca się zmiany dawki substratów CYP3A lub rozuwastatyny lub atorwastatyny, gdy podawane są w skojarzeniu z upadacytynibem.

Upadacytynib nie ma istotnego wpływu na ekspozycję osoczną na etynyloestradiol, lewonorgestrel, metotreksat lub produkty lecznicze, które są substratami metabolizmu przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny 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 obsługiwanie maszyn

Upadacytynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ 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%), 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 ($\geq 2\%$ 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) (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%).

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

Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytinibu 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 doświadczeniach z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Częstości podane w Tabeli 2 oparte są na wyższej z częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu RINVOQ 15 mg w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych i atopowego zapalenia skóry lub podczas stosowania produktu RINVOQ 30 mg w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry. Jeśli zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania między wskazaniami, zostały one przedstawione w przypisach pod tabelą.

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Zapalenie oskrzeli ^{a,b} Półpasiec Opryszczka ^a Zapalenie mieszków włosowych Grypa	Zapalenie płuc Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia ^b	Hipertriglicydemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha ^a Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik ^c	Pokrzywka ^c	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność AlAT ^b Zwiększona aktywność AspAT ^b Zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	

^a Przedstawione jako termin zgrupowany

^b W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, 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.

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 pacjento-lat.

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 pacjento-lat. 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 pacjento-lat.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg we wszystkich pięciu badaniach klinicznych III fazy wynosiła 3,7 zdarzenia na 100 pacjento-lat. W większości przypadków półpaśiec 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. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało 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 $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- cholesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, odpowiednio w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i w grupie otrzymującej placebo
- triglicerydy $\geq 2,26$ 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 neutrofilów poniżej 1×10^9 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 $< 1 \times 10^9$ 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 pacjento-lat i 1,3 zdarzenia na 100 pacjento-lat) i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (zwiększenie aktywności ALAT co najmniej 3. stopnia odpowiednio 1,4% i 0,4%).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

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 grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 98,5 i 109,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

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 grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,3 i 2,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, wszystkie zgłaszane zakażenia oportunistyczne (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) były wypryskiem opryszczkowym. 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 wyprysku opryszczkowego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,6 i 1,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat. Zgłoszono jeden przypadek kandydozy przełyku w związku ze stosowaniem upadacytynibu w dawce 30 mg.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,5 i 5,2 zdarzenia na 100 pacjento-lat. 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 ($\geq 3 \times \text{ULN}$), parametrów lipidowych, wartości CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) i neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wieku 65 lat i starszych stwierdzono, że ogólny odsetek działań niepożądanych był większy po zastosowaniu dawki 30 mg upadacytynibu w porównaniu z dawką 15 mg.

Dzieci i młodzież

W badaniach III fazy leczono łącznie 343 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, z których 167 otrzymywało dawkę 15 mg. Profil bezpieczeństwa stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania u dorosłych. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dawki 30 mg u młodzieży są nadal badane.

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

PL-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, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44

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.

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) skutkowało 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.

Wysokoczule 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.

Badanie szczepionki

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. Pierwszorzędownym 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

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu 15 mg raz na dobę oceniano w pięciu randomizowanych, wielośrodkowych 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 3). 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. We wszystkich badaniach możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 5 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 kategoryalnych 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 3: Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania	Populacja (n)	Ramiona leczenia	Główne parametry oceny końcowej
SELECT-EARLY	Uprzednio nieleczeni MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacytynib 15 mg Upadacytynib 30 mg MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacytynib 15 mg Upadacytynib 30 mg MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacytynib 15 mg Upadacytynib 30 mg Placebo <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacytynib 15 mg Placebo Adalimumab 40 mg <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)

			<ul style="list-style-type: none"> • Poranna sztywność • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacytynib 15 mg • Upadacytynib 30 mg • Placebo <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 20\%$ (lub $\geq 50\%$) 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 $\leq 3,2$), jak i remisję kliniczną (DAS28-CRP $< 2,6$) w porównaniu z otrzymującymi placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 4). 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.

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 4). 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 co najmniej 1 rok.

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 4: 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		
<p>Skróty: ACR20 (lub 50 lub 70) = poprawa o ≥20% (lub ≥50% lub ≥70%) wg <i>American College of Rheumatology</i>; ADA = adalimumab; CDAI = kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>); CR = remisja kliniczna (ang. <i>Clinical Remission</i>); CRP = białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>), DAS28 = wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów (ang. <i>Disease Activity Score 28 joints</i>); IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. <i>inadequate responder</i>), LDA = niska aktywność choroby (ang. <i>Low Disease Activity</i>); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e kontrolowane na wielokrotność p≤0,001 upadacytynib vs. placebo lub MTX</p> <p>^f kontrolowane na wielokrotność p≤0,01 upadacytynib vs. placebo lub MTX</p>											

^g nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

^h nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. adalimumab

ⁱ nominalna wartość $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. adalimumab

^j nominalna wartość $p \leq 0,05$ upadacytynib vs. adalimumab

^k nominalna wartość $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

^l nominalna wartość $p \leq 0,05$ 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 5). 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.

Tabela 5: Zmiany w badaniu radiologicznym

Badanie	SELECT EARLY Upřednio nieleczeni MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	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 $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

^f kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

^g kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

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 6).

Tabela 6: Średnia zmiana w HAQ-DI^{a,b} od rozpoczęcia badania

Badanie	SELECT EARLY Upřednio nieleczeni MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
Leczona grupa											
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, chwywanie oraz aktywności.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

^h nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX

ⁱ nominalna wartość $p \leq 0,01$ 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, wielośrodkowych, 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 7). 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 7. Odpowiedź kliniczna w badaniach SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

Badanie	SELECT-PsA 1 niebiologiczne DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	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 ścięgniastych (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 $\geq 20\%$ (lub $\geq 50\%$ lub $\geq 70\%$) wg <i>American College of Rheumatology</i> ; ADA = adalimumab; bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie; MDA = minimalna aktywność choroby; PASI 75 (lub 90) = poprawa o $\geq 75\%$ (lub $\geq 90\%$) wskaźnika powierzchni i nasilenia zmian łuszcycowych; PBO = placebo; UPA= upadacynylib					
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 ścięgniastych 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 ścięgniętych 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)
- ^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 $\geq 3\%$ 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 $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. placebo
- ^f Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, 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 nadzerek 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 8). Wyniki w skali oceny nadzerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS $\leq 0,5$), był w 24 tygodniu wyższy w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Tabela 8. 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 $\leq 0,5$			
^c Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, 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 łuszczykowego zapalenia stawów odpowiednio u 31% i 34% pacjentów. W 24 tygodniu u pacjentów z postacią osiową łuszczykowego zapalenia stawów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wystąpiła poprawa wskaźnika aktywności zeszywniającego 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.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

SELECT-AXIS 1 było 14-tygodniowym badaniem prowadzonym u 187 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, 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 zeszywniającego 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).

Odpowiedź kliniczna

W badaniu SELECT-AXIS 1 w 14 tygodniu znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z placebo (Tabela 9). Liczbową różnicę między leczonymi grupami zaobserwowano w 2 tygodniu, a odpowiedź utrzymywała się do 64 tygodnia.

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, włącznie z płcią, wyjściową wartością wskaźnika BMI, czasu utrzymywania się objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i wyjściowym hsCRP.

Tabela 9. Odpowiedź kliniczna w badaniu SELECT-AXIS 1

Leczona grupa	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40, % pacjentów (95% CI)^a		
Tydzień 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)
Różnica względem placebo (95% CI)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}	
ASAS20, % pacjentów (95% CI)^a		
Tydzień 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^e
Częściowa remisja wg ASAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^e
BASDAI 50, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d
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) ^e
Choroba nieaktywna wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e
Niska aktywność choroby wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)^f		
Tydzień 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^e
Znaczna poprawa wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)		
Tydzień 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e
<p>Skróty: ASAS20 (lub ASAS40) = poprawa o $\geq 20\%$ (lub $\geq 40\%$) wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>); ASDAS-CRP = skala aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa uwzględniająca stężenie białka C-reaktywnego; BASDAI = wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; PBO = placebo; UPA= upadacytynib</p> <p>^a Odpowiedź ASAS20 (ASAS40) definiowana jest jako poprawa o $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) 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 $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w przypadku odpowiedzi ASAS20 lub o > 0 jednostek w przypadku odpowiedzi ASAS40).</p> <p>^b Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <p>^c Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. placebo</p> <p>^d Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,01$, upadacytynib vs. placebo</p> <p>^e Porównanie bez kontroli na wielokrotność</p> <p>^f Analiza post-hoc, bez kontroli na wielokrotność</p> <p>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. 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.</p>		

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym

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.

Obiektywny pomiar stanu zapalnego

Objawy stanu zapalnego oceniono metodą rezonansu magnetycznego i wyrażano jako zmianę wskaźnika SPARCC dla kręgosłupa względem wartości wyjściowej. 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.

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 2584 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Upadacytynib oceniano u 344 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) $\geq 10\%$ 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 10).

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 10. Wyniki skuteczności upadacytnibu

Badanie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Liczba zrandomizowanych 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 pierwszorzędowy 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 pierwszorzędowy 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

^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 ≥ 2 punkty w skali porządkowej 0–4

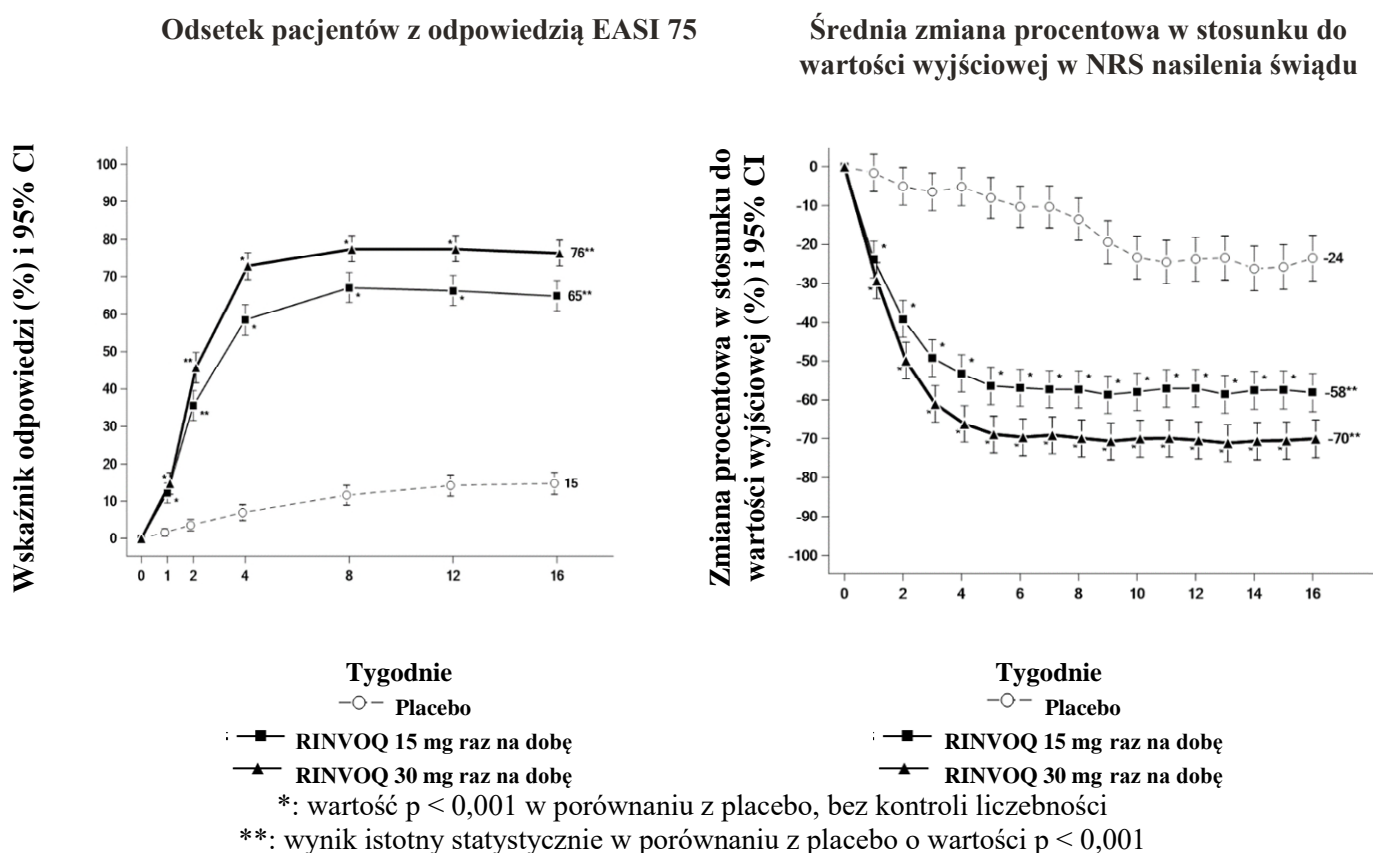
^c Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu ≥ 4 na początku badania)

^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



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 52. tygodnia u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg.

Jakość życia / wyniki zgłaszane przez pacjentów

Tabela 11. Wyniki zgłoszone przez pacjentów leczonych upadacytynibem w 16. tygodniu

Badanie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupa leczenia						
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)
<p>Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia; HADS = Szpitalna skala lęku i depresji</p> <p>Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi.</p> <p>Podane wartości progowe odpowiadają minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) i były wykorzystywane do określenia odpowiedzi.</p> <p>^a Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu > MCID na początku badania).</p> <p>^b ADerm-IS Sleep ocenia trudności w zasypianiu, wpływ na sen oraz budzenie się w nocy z powodu AZS.</p> <p>^c Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem DLQI > 1 na początku badania).</p> <p>^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).</p> <p>^e Wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości $p < 0,001$.</p>						

Dzieci i młodzież

Łącznie zrandomizowano 344 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trzech badaniach III fazy 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. 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. Częstość występowania półpaśca u młodzieży w przypadku dawki 30 mg była porównywalna do częstości występowania u dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczności upadacytynibu w dawce 30 mg u młodzieży są nadal badane.

Tabela 12. Wyniki skuteczności upadacytynibu u młodzieży w 16. tygodniu

Badanie	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Grupa leczenia						
Liczba zrandomizowanych uczestników	40	42	36	33	40	39
% pacjentów z odpowiedzią (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS nasilenia świądu ((poprawa ≥ 4 punkty)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
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) oraz atopowym zapaleniu skóry (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja osoczowa na upadacytynib 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 raz na dobę.

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%). 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 [¹⁴C] 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 wydalone 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 m²), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m²) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m²) 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 na upadacytynib w schematach dawkowania 15 mg lub 30 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.

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

Nie oceniano jeszcze farmakokinetyki upadacytynibu u dzieci i młodzieży z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka upadacytynibu i stężenia w stanie stacjonarnym są podobne u dorosłych i młodzieży w wieku 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry. Dawkowanie u młodzieży o masie ciała od 30 kg do < 40 kg określono z zastosowaniem modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej.

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

Czynniki wewnętrzne

Wiek, płeć, masa ciała, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wyniki w zakresie farmakokinetyki upadacytynibu są spójne w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i atopowym zapaleniem skóry.

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 oraz 2 i 5 razy większej niż dawka kliniczna wynosząca 30 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 21 i 43 razy większej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wynosząca 30 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 11 razy większej niż ekspozycja kliniczna przy MRHD wynoszącej 30 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 i 0,8 razy ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) odpowiednio po dawkach 15 i 30 mg (MRHD). U królików obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego po 15 i 7,6-krotności ekspozycji klinicznej odpowiednio po dawkach 15 i 30 mg (na podstawie AUC). Nie obserwowano toksyczności rozwojowej przy około 0,15 razy większej (szczury) oraz przy podobnej ekspozycji u królików jak ekspozycja dla MRHD wynoszącej 30 mg. W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego u ciężarnych samic szczurów doustne podawanie upadacytynibu przy ekspozycji około 1,4 razy większej niż MRHD wynoszącej 30 mg nie wykazano działania na matki, wpływu na poród, laktację lub zachowanie matek oraz działania na potomstwo.

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.

Podawanie upadacytynibu młodym szczurom Sprague-Dawley (od 15. do 63. dnia życia) powodowało ekspozycję i działanie farmakologiczne na układ limfatyczny podobne do obserwowanych u dorosłych szczurów. U młodych szczurów nie obserwowano żadnych działań niepożądanych przy ekspozycji (AUC) około 9,4 i 4,8 raza większej niż ekspozycja w dawkach klinicznych wynoszących odpowiednio 15 mg i 30 mg (na podstawie ekspozycji u dorosłych pacjentów z RZS).

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)

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

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 polichloroku 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.

RINVOO 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.

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

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