

**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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów z zeszywniającym 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.

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*, ALC) wynosi  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup>, bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi  $< 1\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup> lub stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi  $< 8$  g/dl (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### *Przerwanie podawania leku*

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

Przerwanie podawania leku może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych opisanych w Tabeli 1.

**Tabela 1. Parametry laboratoryjne i zalecenia dotyczące monitorowania**

<b>Parametr laboratoryjny</b>	<b>Postępowanie</b>	<b>Zalecenia dotyczące monitorowania</b>
Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1\ 000$ komórek/mm <sup>3</sup> i można je wznowić, gdy ANC powtórnie przekroczy tę wartość.	Oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego.
Bezwzględna liczba limfocytów (ALC)	Leczenie należy przerwać, jeśli ALC wynosi $< 500$ komórek/mm <sup>3</sup> 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.	

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*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. 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 należy stosować z ostrożnością 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 i młodzieży w wieku 0 do poniżej 18 lat. 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.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### 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/przetyku 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  $\geq 65$  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 przeciwigruźlicze.

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

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). 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 anti-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 lub inaktywowane 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.

## 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 rozpoznaniem 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 ze 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 osoczową upadacytynibu.

#### *Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4*

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, 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 należy stosować z zachowaniem ostrożności. 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 (dwukrotność zalecanej dawki upadacytynibu) zdrowym uczestnikom miało ograniczony wpływ na osoczną ekspozycję na midazolam (lek będący wrażliwym substratem 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.

##### 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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

##### 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  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2. Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	Zapalenie oskrzeli <sup>b</sup> Półpasiec Opryszczka <sup>c</sup>	Zapalenie płuc Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia	Hipertriglicydemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	

Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność AlAT Zwiększona aktywność AspAT Zwiększenie masy ciała	
<p><sup>a</sup> Obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, ból w jamie ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p><sup>b</sup> Obejmuje zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli i zapalenie tchawicy i oskrzeli</p> <p><sup>c</sup> Obejmuje opryszczkę i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej</p>			

### Reumatoidalne zapalenie stawów

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *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.

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zakażenia w przypadku stosowania upadacytynibu w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenie górnych dróg oddechowych (13,5% vs. 9,5%), zapalenie płuc (0,5% vs. 0,3%), półpasiec (0,7% vs. 0,2%), opryszczka (0,8% vs. 0,5%) oraz kandydoza jamy ustnej (0,4% vs. <0,1%). W większości przypadków półpasiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

##### *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.

#### *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)  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 z zależnym od dawki 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 neutrofilii poniżej 1 000 komórek/mm<sup>3</sup> 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 < 1 000 komórek/mm<sup>3</sup> leczenie przerywano (patrz punkt 4.2). Średnia liczba neutrofilii zmniejszała się w okresie 4 do 8 tygodni. Zmniejszona liczba neutrofilii 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 dawce 15 mg częstość występowania trądziku i zapalenia oskrzeli była większa (odpowiednio 1,3% i 3,9%) w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,3% i 2,7%). 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%). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, choć dane są ograniczone.

## Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zasadniczo profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym zesztywniającym 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.

## 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

Kinazy janusowe (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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

U zdrowych ochotników podanie upadacytynibu (postać o natychmiastowym uwalnianiu) 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.

#### 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 ślełą 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 badanego leku, 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 <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacytynib 15 mg</li> <li>• Upadacytynib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 24. tygodniu</li> <li>• Niska aktywność choroby (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS)</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacytynib 15 mg</li> <li>• Upadacytynib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 14. tygodniu</li> <li>• Remisja kliniczna (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Poranna sztywność</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacytynib 15 mg</li> <li>• Upadacytynib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu</li> <li>• Remisja kliniczna (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Niska aktywność choroby (CDAI)</li> <li>• Poranna sztywność</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacytynib 15 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: remisja kliniczna (DAS28-CRP) w 12. tygodniu</li> <li>• Niska aktywność choroby (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Niska aktywność choroby (DAS28-CRP) vs. adalimumab</li> <li>• Postęp choroby widoczny w badaniu radiologicznym (mTSS)</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Niska aktywność choroby (CDAI)</li> <li>• Poranna sztywność</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>

SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacyty nib 15 mg</li> <li>• Upadacyty nib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu</li> <li>• ACR20</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• SP-36 PCS</li> </ul>
<p>Skróty: ACR20 (lub 50) = poprawa o <math>\geq 20\%</math> (lub <math>\geq 50\%</math>) wg <i>American College of Rheumatology</i>  bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. <i>biologic disease-modifying anti-rheumatic drug</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>); mTSS = zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (ang. <i>modified Total Sharp Score</i>); csDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug</i>);  HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>), SF-36 PCS = funkcjonowanie fizyczne składowej skróconego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary</i>), CDAI = wskaźnik aktywności klinicznej choroby (ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>), FACIT-F = funkcjonalna ocena terapii chorób przewlekłych – skala oceny zmęczenia (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score</i>), IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. <i>inadequate responder</i>); MTX = metotreksat, n = liczba losowa</p> <p><sup>a</sup> Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX lub otrzymali nie więcej niż trzy tygodniowe dawki MTX  <sup>b</sup> Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na MTX  <sup>c</sup> 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 (&lt;3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku  <sup>d</sup> 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 (&lt;3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku  <sup>e</sup> Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub go nie tolerowali</p>			

### Odpowiedź kliniczna

#### *Remisja i niska aktywność choroby*

W badaniach klinicznych istotnie większe odsetki pacjentów leczonych upadacyty nibem 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 upadacyty nibem 15 mg osiągnęło odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach w porównaniu z otrzymującymi 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 upadacyty nibem 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 Upřednio 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											
<b>LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt;2,6 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% pacjentów)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<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><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> kontrolowane na wielokrotność p≤0,001 upadacytynib vs. placebo lub MTX</p> <p><sup>f</sup> kontrolowane na wielokrotność p≤0,01 upadacytynib vs. placebo lub MTX</p> <p><sup>g</sup> nominalna wartość p≤0,001 upadacytynib vs. placebo lub MTX</p> <p><sup>h</sup> nominalna wartość p≤0,001 upadacytynib vs. adalimumab</p> <p><sup>i</sup> nominalna wartość p≤0,01 upadacytynib vs. adalimumab</p>											



<sup>j</sup> nominalna wartość  $p \leq 0,05$  upadacytynib vs. adalimumab

<sup>k</sup> nominalna wartość  $p \leq 0,01$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

<sup>l</sup> 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  $\leq 0$ ) był istotnie wyższy w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg w obydwu badaniach.

**Tabela 5: Zmiany w badaniu radiologicznym**

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

Skróty: ADA = adalimumab; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. *inadequate responder*); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

<sup>a</sup> Wszystkie dane z 48. tygodnia, dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej

<sup>b</sup> SELECT-EARLY

<sup>c</sup> SELECT-COMPARE

<sup>d</sup> Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS  $\leq 0$

<sup>e</sup> nominalna wartość  $p \leq 0,001$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

<sup>f</sup> kontrolowane na wielokrotność  $p \leq 0,01$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

<sup>g</sup> kontrolowane na wielokrotność  $p \leq 0,001$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało istotnie większą mierzoną za pomocą HAQ-DI poprawą w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu z komparatorami (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Średnia zmiana w HAQ-DI<sup>a,b</sup> 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 X	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 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Tydzień 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

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

<sup>a</sup> Wykazane dane to średnie wartości

<sup>b</sup> „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.

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

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> kontrolowane na wielokrotność  $p \leq 0,001$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

<sup>h</sup> nominalna wartość  $p \leq 0,001$  upadacytynib vs. placebo lub MTX

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

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

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

### Odpowiedź kliniczna

W obu badaniach w 12 tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ACR20 w porównaniu z placebo (Tabela 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 ( $\leq 1$  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
<b>ACR20, % pacjentów (95% CI)</b>					
Tydzień 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>f</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Różnica względem placebo (95% CI)	35 (28, 41) <sup>d, e</sup>		-	33 (24, 42) <sup>d, e</sup>	
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)
<b>ACR50, % pacjentów (95% CI)</b>					
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)
<b>ACR70, % pacjentów (95% CI)</b>					
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)
<b>MDA, % pacjentów (95% CI)</b>					
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) <sup>e</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>e</sup>
Tydzień 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (LEI = 0), % pacjentów (95% CI)<sup>a</sup></b>					
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) <sup>e</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Tydzień 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>Ustąpienie zapalenia palców (LDI = 0), % pacjentów (95% CI)<sup>b</sup></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)
<b>PASI75, % pacjentów (95% CI)<sup>c</sup></b>					
Tydzień 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>e</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>e</sup>
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)
<b>PASI90, % pacjentów (95% CI)<sup>c</sup></b>					
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 łuszczykowych; 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.					

- <sup>a</sup> 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)
- <sup>b</sup> 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)
- <sup>c</sup> 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)
- <sup>d</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy
- <sup>e</sup> Kontrolowane na wielokrotność  $p \leq 0,001$ , upadacytynib vs. placebo
- <sup>f</sup> 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
<b>Zmodyfikowana całkowita skala Sharpa, średnia zmiana względem wartości wyjściowej (95% CI)</b>			
Tydzień 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11, 0,13)
Tydzień 56 <sup>a</sup>	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
<b>Odsetek pacjentów bez postępu choroby widocznego w badaniu radiologicznym<sup>b</sup>, % (95% CI)</b>			
Tydzień 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Tydzień 56 <sup>a</sup>	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Skróty: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacytynib			
<sup>a</sup> Wszystkie dane z 56 tygodnia dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej			
<sup>b</sup> Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS $\leq 0,5$			
<sup>c</sup> 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  $\geq 4$  i łącznego wyniku oceny bólu pleców dokonywanej przez pacjenta wynoszącego  $\geq 4$ . 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
<b>ASAS40, % pacjentów (95% CI)<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b,c</sup>	
<b>ASAS20, % pacjentów (95% CI)<sup>a</sup></b>		
Tydzień 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) <sup>e</sup>
<b>Częściowa remisja wg ASAS, % pacjentów (95% CI)</b>		
Tydzień 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) <sup>e</sup>
<b>BASDAI 50, % pacjentów (95% CI)</b>		
Tydzień 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) <sup>d</sup>
<b>Zmiana wyniku w skali ASDAS-CRP względem wartości wyjściowej (95% CI)</b>		
Tydzień 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) <sup>e</sup>
<b>Choroba nieaktywna wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)</b>		
Tydzień 14	0	16,1 (8,7, 23,6) <sup>e</sup>
<b>Niska aktywność choroby wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)<sup>f</sup></b>		
Tydzień 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) <sup>e</sup>
<b>Znaczna poprawa wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)</b>		
Tydzień 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) <sup>e</sup>
<p>Skróty: ASAS20 (lub ASAS40) = poprawa o <math>\geq 20\%</math> (lub <math>\geq 40\%</math>) 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><sup>a</sup> Odpowiedź ASAS20 (ASAS40) definiowana jest jako poprawa o <math>\geq 20\%</math> (<math>\geq 40\%</math>) i bezwzględna poprawa względem wartości wyjściowej o <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) jednostkę(-i) (zakres 0–10) w <math>\geq 3</math> 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 <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1</math> jednostkę w przypadku odpowiedzi ASAS20 lub o <math>&gt; 0</math> jednostek w przypadku odpowiedzi ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <p><sup>c</sup> Kontrolowane na wielokrotność <math>p \leq 0,001</math>, upadacytynib vs. placebo</p> <p><sup>d</sup> Kontrolowane na wielokrotność <math>p \leq 0,01</math>, upadacytynib vs. placebo</p> <p><sup>e</sup> Porównanie bez kontroli na wielokrotność</p> <p><sup>f</sup> 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.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RINVOQ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów (w tym reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów) (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 osiągnięte 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 [ $^{14}C$ ] upadacytynibu w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, upadacytynib był wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (24%) i kałem (38%). Około 34% dawki upadacytynibu było wydalone w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania upadacytynibu w fazie końcowej eliminacji wynosił od 9 do 14 godzin.



### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na upadacytynib. Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 18%, 33% i 44% u osób z odpowiednio łagodnym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wartość C<sub>max</sub> upadacytynibu była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek i zaburzeniami czynności nerek.

### 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<sub>max</sub> upadacytynibu była niezmienną 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 (patrz punkt 4.2).

### 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 i zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

## **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 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 transgenicznym myszom 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 w dawkach 50 mg/kg mc./dobę u samców i 75 mg/kg mc./dobę u samic w badaniu płodności i rozwoju we wczesnym okresie embrionalnym. Zależną od dawki zwiększoną resorpcję płodów związaną z utratą zarodka po zagnieżdżeniu przy stosowaniu dawek 25 i 75 mg/kg mc./dobę w tym badaniu u szczurów przypisywano wpływowi upadacytynibu na rozwój/działaniu teratogennemu. Upadacytynib miał działanie teratogenne zarówno u szczurów jak i królików. W badaniach rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów 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 stanowił lek macierzysty.

## **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)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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.

## **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

## **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**

01/2021

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