

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, cu formă alungită și dimensiunea de 14 x 8 mm, de culoare violet, imprimate cu „a15” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

RINVOQ este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.

Artrită psoriazică

RINVOQ este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.

Spondilită anchilozantă

RINVOQ este indicat pentru tratamentul spondilitei anchilozante active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat la terapia convențională.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu upadacitinib trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat upadacitinib.

Doze

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi.

La pacienții cu spondilită anchilozantă care nu prezintă niciun răspuns clinic după 16 săptămâni de tratament, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. La unii dintre pacienții cu răspuns parțial inițial, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 500 celule/mm³, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1000 celule/mm³ sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Întreruperea administrării dozelor

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției.

Întreruperea administrării poate fi necesară pentru gestionarea valorilor anormale ale analizelor de laborator, așa cum este descris în tabelul 1.

Tabelul 1. Parametri de laborator și recomandări privind monitorizarea

Parametrul de laborator	Acțiune	Recomandare privind monitorizarea
Număr absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este < 1000 celule/mm ³ și poate fi reluat odată ce valoarea NAN revine peste acest prag.	Evaluare la inițiere și ulterior, în funcție de managementul uzual al pacientului.
Număr absolut de limfocite (NAL)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAL este < 500 celule/mm ³ și poate fi reluat odată ce valoarea NAL revine peste acest prag.	
Hemoglobină (Hb)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este < 8 g/dl și poate fi reluat odată ce valoarea Hb revine peste acest prag.	
Transaminaze hepatice	Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă se suspicionează leziuni hepatice induse de medicament	
Lipide	Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemieii.	
		Timp de 12 săptămâni după inițierea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemieii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate în utilizarea upadacitinib la subiecții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu a fost studiată utilizarea upadacitinib la subiecți cu boală renală în stadiu final.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B) (vezi pct. 5.2). Upadacitinib nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea RINVOQ la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

RINVOQ se utilizează pe cale orală o dată pe zi, cu sau fără alimente și poate fi luat în orice moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi divizate, zdrobite sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoză (TBC) activă sau infecții grave active (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2)
- Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamente imunosupresoare

Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, precum și cu MARMB biologice sau alți inhibitori ai kinazei Janus (JAK) nu a fost evaluată în studii clinice și nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adițional.

Infecții grave

La pacienții tratați cu upadacitinib au fost raportate cazuri de infecții grave, uneori letale. Cele mai frecvente infecții grave raportate asociate cu upadacitinib au fost pneumonia și celulita (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de meningită bacteriană la pacienții care au utilizat upadacitinib. Printre infecțiile oportuniste raportate asociate cu upadacitinib se numără tuberculoza, herpes zoster cu dermatoame multiple, candidoza bucală/esofagiană și criptococoză.

Tratamentul cu upadacitinib nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă o infecție gravă activă, inclusiv infecții localizate.

Înainte de inițierea administrării upadacitinib, se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului la pacienții:

- cu infecții cronice sau recurente
- care au fost expuși la tuberculoză
- cu infecție gravă sau oportunistă în antecedente

- care au locuit sau au călătorit în zone în care tuberculoza sau infecțiile micotice sunt endemice; sau
- cu afecțiuni subiacente care îi pot face susceptibili la infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție pe durata și ulterior tratamentului cu upadacitinib. Tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt în cazul apariției unei infecții grave sau oportuniste. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu upadacitinib trebuie să fie supus testării rapide și complete pentru stabilirea diagnosticului specific unui pacient imunocompromis; trebuie să se inițieze un tratament antimicrobian adecvat, pacientul trebuie monitorizat atent, iar tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt în cazul în care acesta nu răspunde la tratamentul antimicrobian. Tratamentul cu upadacitinib poate fi reluat în momentul în care infecția a fost controlată.

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

Tuberculoză

Pacienții trebuie testați pentru depistarea tuberculozei (TBC) înainte de a începe tratamentul cu upadacitinib. Upadacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu TBC activă (vezi pct. 4.3). În cazul pacienților cu TBC latentă netratată anterior sau a pacienților cu factori de risc pentru infecția TB, trebuie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de inițierea tratamentului cu upadacitinib.

Se recomandă consultarea unui medic specializat în tratamentul tuberculozei pentru a lua decizia dacă inițierea tratamentului anti-tuberculoză este adecvată în cazul pacientului respectiv.

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză, inclusiv pacienții cu rezultate negative la testul pentru TBC latentă.

Reactivare virală

În studiile clinice s-a raportat reactivare virală, inclusiv a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8). Riscul de dezvoltare a herpesului zoster pare a fi mai mare la pacienții japonezi cărora li s-a administrat upadacitinib. În cazul în care pacientul dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu upadacitinib până la remiterea episodului.

Anterior inițierii tratamentului cu upadacitinib și pe durata acestuia, pacienții trebuie testați pentru prezența hepatitei virale și monitorizați în caz de reactivare virală. Pacienții cu rezultate pozitive la testul pentru anticorpi ai hepatitei C și ARN al virusului hepatitic C au fost excluși din studiile clinice. Pacienții cu rezultate pozitive la testul pentru antigenul de suprafață al virusului hepatitic B sau ADN al virusului hepatitic B au fost excluși din studiile clinice. În cazul detectării de ADN viral al virusului hepatitic B pe durata tratamentului cu upadacitinib, se va consulta un medic specialist hepatolog.

Vaccinări

Nu sunt disponibile date privind răspunsul la imunizarea cu vaccinuri vii sau inactivate la pacienții tratați cu upadacitinib. Nu este recomandată utilizarea de vaccinuri vii atenuate pe durata sau în perioada imediat anterioară tratamentului cu upadacitinib. Înainte de inițierea tratamentului cu upadacitinib, se recomandă ca pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, inclusiv vaccinările profilactice împotriva virusului zoster, în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea.

Malignități

Riscul de apariție a malignităților, inclusiv a limfomului, este crescut în cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă. Medicamentele imunomodulatoare pot amplifica riscul de apariție a malignităților,

inclusiv a limfomului. Datele clinice actuale sunt limitate, iar studiile clinice de lungă durată sunt în derulare.

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

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

Anomalii hematologice

În studiile clinice, la $\leq 1\%$ dintre pacienți s-a raportat scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l a numărului absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l și valori ale hemoglobinei < 8 g/dl (vezi pct. 4.8). Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori NAN $< 1 \times 10^9$ celule/l, NAL $< 0,5 \times 10^9$ celule/l sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dl observate pe parcursul managementului de rutină al pacientului (vezi pct.4.2).

Risc cardiovascular

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

Lipide

Tratamentul cu upadacitinib s-a asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteinele cu densitate mică (colesterolul LDL) și lipoproteinele cu densitate mare (colesterolul HDL) (vezi pct. 4.8). Valorile crescute ale colesterolului LDL au scăzut până la valorile anterioare tratamentului, ca urmare a tratamentului cu statine, însă dovezile în acest sens sunt limitate. Nu s-a stabilit care este efectul acestor creșteri ale parametrilor lipidici asupra morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind monitorizarea).

Creșterea transaminazelor hepatice

Tratamentul cu upadacitinib a fost asociat cu o incidență mai mare a creșterilor valorilor enzimelor hepatice, comparativ cu placebo.

Pacienții trebuie evaluați la momentul inițial și ulterior conform managementului uzual. Se recomandă investigarea imediată a cauzei creșterii enzimelor hepatice pentru identificarea eventualelor cazuri de afectare hepatică induse de medicament.

Dacă sunt observate creșteri ale AST sau ALT în timpul managementului de rutină al pacientului și dacă se suspicionează leziuni hepatice induse de medicament, tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt până la excluderea acestui diagnostic.

Tromboembolism venos

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

cazul în care apar manifestări clinice ale TVP/EP, tratamentul cu upadacitinib trebuie întrerupt, iar pacienții trebuie supuși unei evaluări imediate, urmate de un tratament corespunzător.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte potențiale ale altor medicamente asupra farmacocineticii upadacitinib

Upadacitinib este metabolizat în principal de către enzima CYP3A4. Din acest motiv, expunerile plasmatice la upadacitinib pot fi afectate de medicamente care sunt inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Expunerea la upadacitinib crește atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul, voriconazolul și claritromicina). În cadrul unui studiu clinic, administrarea upadacitinib concomitent cu ketoconazol a determinat creșteri ale valorilor C_{max} și ASC pentru upadacitinib cu 70% și respectiv cu 75%. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Se recomandă luarea în considerare a unor alternative la inhibitorii puternici de CYP3A4, atunci când aceștia sunt utilizați pe termen lung.

Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4

Expunerea la upadacitinib scade atunci când acesta este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina și fenitoina), ceea ce poate determina reducerea efectului terapeutic al upadacitinib. Într-un studiu clinic, administrarea upadacitinib concomitent cu mai multe doze de rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4) a determinat scăderi ale valorilor C_{max} și ASC pentru upadacitinib cu 50% și respectiv cu 60%. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări în activitatea bolii în cazul administrării upadacitinib concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4.

Metotrexatul și medicamentele care modifică pH-ul (de exemplu, antiacidele sau inhibitorii de pompă de protoni) nu au niciun efect asupra expunerilor plasmatice ale upadacitinib.

Efecte potențiale ale upadacitinib asupra farmacocineticii altor medicamente

Administrarea mai multor doze de 30 mg de upadacitinib o dată pe zi (o doză care este de două ori mai mare decât doza recomandată de upadacitinib) la voluntari sănătoși a avut un efect limitat asupra expunerilor plasmatice (scădere cu 26% a valorilor ASC și ale C_{max} ale midazolamului) ale midazolamului (un medicament substrat sensibil al CYP3A), ceea ce sugerează că administrarea dozei de 30 mg de upadacitinib o dată pe zi ar putea avea un efect slab inductor asupra CYP3A. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, valorile ASC pentru rosuvastatină și atorvastatină au scăzut cu 33% și, respectiv, 23%, iar C_{max} a rosuvastatinei a scăzut cu 23% în urma administrării mai multor doze de 30 mg de upadacitinib o dată pe zi. Upadacitinib nu a avut efecte relevante asupra valorilor C_{max} pentru atorvastatină sau asupra expunerilor plasmatice ale orto-hidroxi-atorvastatinei (metabolitul activ principal al atorvastatinei). Nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de medicamente substrat pentru CYP3A sau a dozelor de rosuvastatină sau atorvastatină în cazul administrării acestora concomitent cu upadacitinib.

Upadacitinib nu are efecte relevante asupra expunerilor plasmatice ale etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexat sau ale medicamentelor care sunt substraturi pentru metabolizare de către CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze mijloace contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de încă 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de upadacitinib.

Sarcina

Nu sunt date sau sunt date limitate privind utilizarea upadacitinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). După expunerea intrauterină, upadacitinib a avut efecte teratogene la șobolani și iepuri, în cazul fetoșilor de șobolan la nivel osos și în cazul fetoșilor de iepure la nivel cardiac.

Utilizarea upadacitinib este contraindicată pe durata sarcinii (vezi pct. 4.3).

Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu upadacitinib, părinții trebuie informați cu privire la riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă upadacitinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția upadacitinib în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Upadacitinib nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu upadacitinib, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Efectul upadacitinib asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Upadacitinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent în asociere cu medicamentul au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior, bronșita, greața, creșterea valorilor creatin-fosfokinazei (CPK) și tusea. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

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

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator superior (ITRS) ^a	Bronșită ^b Herpes zoster Herpes simplex ^c	Pneumonie Candidoză orală
Tulburări hematologice și limfatic		Neutropenie	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipercolesterolemie	Hipertrigliceridemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse	
Tulburări gastro-intestinale		Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie	
Investigații diagnostice		Creștere a CPK sanguine Creștere a ALT Creștere a AST Creștere ponderală	
<p>^a Includ: infecție la nivelul tractului respirator superior, sinuzită acută, laringită, rinofaringită, durere la nivel orofaringian, faringită, faringo-amigdalită, rinită, sinuzită, amigdalită, infecție virală la nivelul tractului respirator superior</p> <p>^b Include bronșită, bronșită virală, bronșită bacteriană și traheobronșită</p> <p>^c Include herpes simplex și herpesul bucal</p>			

Poliartrită reumatoidă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 27,4% comparativ cu 20,9% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu metrotexat (MTX), frecvența infecțiilor pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie a fost de 19,5% comparativ cu 24,0% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 (2630 pacienți) a fost de 93,7 evenimente la 100 ani-pacienți.

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 1,2% comparativ cu 0,6% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu MTX, frecvența infecțiilor grave pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie a fost de 0,6% comparativ cu 0,4% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor grave pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 a fost de 3,8 evenimente la 100 ani-pacienți. Cea mai frecventă infecție gravă a fost pneumonia. Rata infecțiilor grave s-a menținut stabilă în contextul expunerii pe termen lung.

A existat o rată mai mare a infecțiilor grave la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deși datele disponibile sunt limitate.

Frecvențele reacțiilor adverse reprezentate de infecții pentru upadacitinib comparativ cu placebo au fost: ITRS (13,5% vs 9,5%), pneumonie (0,5% vs 0,3%), herpes zoster (0,7% vs 0,2%), herpes simplex (0,8% vs 0,5%) și candidoză orală (0,4% vs $< 0,1\%$). Majoritatea evenimentelor de herpes zoster au implicat un singur dermatom și nu au fost grave.

Infecții oportuniste (cu excepția tuberculozei)

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB, frecvența infecțiilor oportuniste pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib a fost de 0,5% comparativ cu 0,3% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu MTX nu a fost înregistrat niciun caz de infecții oportuniste pe parcursul a 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în monoterapie, comparativ cu 0,2% în grupul la care s-a administrat MTX. Rata totală a infecțiilor oportuniste pe termen lung pentru grupul tratat cu 15 mg upadacitinib în toate cele cinci studii clinice de fază 3 a fost de 0,6 evenimente la 100 ani-pacienți.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale alanin transaminazei (ALT) și aspartat transaminazei (AST) care au depășit de ≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) la cel puțin o determinare, la 2,1% și 1,5% dintre pacienții tratați cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu 1,5% și, respectiv, 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În majoritatea cazurilor, creșterile transaminazelor hepatice au fost asimptomatice și temporare.

În studiile clinice controlate cu MTX pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale ALT și AST de ≥ 3 ori LSVN la cel puțin o determinare, la 0,8% și 0,4% dintre pacienții tratați cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu 1,9% și, respectiv, 0,9% dintre pacienții tratați cu MTX.

Tipul și incidența creșterilor ALT/AST s-au menținut stabile în timp, inclusiv în extensiile studiilor pe termen lung.

Creșteri ale lipidelor

Tratamentul cu upadacitinib în doză de 15 mg s-a corelat cu creșteri dependente de doză ale parametrilor lipidici, inclusiv ale colesterolului total, trigliceridelor, LDL-colesterolului și HDL-colesterolului. Raportul LDL/HDL nu s-a modificat. Creșterile au fost observate după 2 până la 4 săptămâni de tratament și s-au menținut stabile în timpul tratamentului pe termen lung. În rândul pacienților din studiile controlate având valori inițiale sub limitele specificate au fost observate, cel puțin o dată pe parcursul a 12/14 săptămâni, următoarele frecvențe ale creșterilor peste limitele specificate (inclusiv pacienții care au avut valori crescute izolate):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% comparativ cu 31%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- LDL-colesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% comparativ cu 19%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- HDL-colesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% comparativ cu 61%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo
- Trigliceride $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% comparativ cu 15%, în grupul cu upadacitinib 15 mg și, respectiv, cel cu placebo

Creatinfosfokinaza

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost observate creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK).

Au fost raportate creșteri ale CPK de > 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) la 1,0% și la 0,3% dintre pacienți pe parcursul celor 12/14 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib și, respectiv, în grupul la care s-a administrat placebo. În majoritatea cazurilor, creșterile > 5 ori LSVN au fost temporare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Valorile medii ale CPK au crescut după 4 săptămâni, înregistrându-se o creștere medie de 60 U/l la 12 săptămâni, și apoi s-au menținut la o valoare crescută, inclusiv în timpul tratamentului prelungit.

Neutropenie

În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat tratament de fond cu MARMB pe o perioadă de până la 12/14 săptămâni, au fost înregistrate scăderi ale numărului de neutrofile sub 1000 celule/mm³ la cel puțin o determinare la 1,1% și <0,1% dintre pacienții grupului tratat cu 15 mg upadacitinib și, respectiv, ai grupului la care s-a administrat placebo. În studiile clinice, tratamentul a fost întrerupt ca urmare a scăderii NAN < 1000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2). Valoarea medie a numărului de neutrofile a scăzut în decurs de 4 până la 8 săptămâni. În timp, scăderile numărului de neutrofile s-au stabilizat la valori mai mici față de cele inițiale, inclusiv în timpul tratamentului prelungit.

Artrită psoriazică

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu artrită psoriazică activă tratați cu upadacitinib 15 mg, a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă. S-a observat o incidență mai mare a acneei și a bronșitei la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg (1,3% și, respectiv, 3,9%) comparativ cu placebo (0,3% și, respectiv, 2,7%). La pacienții tratați cu upadacitinib în asocieră cu terapie MTX, au fost observate o frecvență mai mare a infecțiilor grave (2,6 evenimente la 100 ani-pacienți și 1,3 evenimente la 100 ani-pacienți) și creșteri ale transaminazelor hepatice (creșteri ale ALT de gradul 3 și frecvențe mai mari de 1,4% și, respectiv, 0,4%) comparativ cu pacienții tratați în monoterapie. A existat o frecvență mai mare a infecțiilor grave la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, cu toate că datele disponibile sunt limitate.

Spondilită anchilozantă

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu spondilită anchilozantă activă tratați cu upadacitinib 15 mg a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Nu au fost identificate date noi privind siguranța.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice, upadacitinib a fost administrat până la doze de 60 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi, echivalente cu ASC zilnică. Reacțiile adverse au fost comparabile cu cele observate la administrarea unor doze mai mici și nu au fost identificate toxicități specifice. Aproximativ 90% din cantitatea de upadacitinib prezentă în circulația sistemică este eliminată în decurs de 24 de ore de la administrare (în intervalul dozelor evaluate în studiile clinice). În caz de administrare a unei supradoze, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse. Pacienților care manifestă reacții adverse, li se va administra tratament corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Kinazele Janus (JAK) sunt enzime intracelulare care transmit semnalele mediate de citokine sau factori de creștere, semnale implicate într-o gamă largă de procese celulare, inclusiv răspunsurile inflamatorii, hematopoieza și supravegherea imună. Familia enzimelor JAK include patru membri, JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, care acționează în perechi pentru a fosforila și activa transductori de semnal și activatori ai transcripției (TSAT). Această fosforilare, la rândul său, modulează expresia genelor și funcția celulară. JAK1 este important în semnalele citokinelor inflamatorii, în timp ce JAK2 este important în procesul de maturare al globulelor roșii, iar semnalele JAK3 joacă un rol în supravegherea imunității și a funcției limfocitare.

Upadacitinib este un inhibitor selectiv și reversibil JAK. În testele celulare umane, upadacitinib inhibă preferențial semnalizarea de către JAK1 sau JAK1/3 cu selectivitate funcțională asupra receptorilor de citokine care semnalizează prin perechi de JAK2.

Efecte farmacodinamice

Inhibiția fosforilării TSAT3 induse de IL-6 și fosforilării TSAT5 induse de IL-7

Administrarea de upadacitinib (formularea cu eliberare imediată) la voluntari sănătoși a determinat inhibare dependentă de doză și de concentrație a fosforilării TSAT3 induse a IL-6 (JAK1/JAK2) și a fosforilării TSAT5 induse a IL-7 (JAK1/JAK3) în sângele integral. Inhibiția maximă a fost observată la 1 oră după administrarea dozei și revine la valorile apropiate de cele inițiale până la sfârșitul intervalului de administrare a dozei.

Limfocite

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, tratamentul cu upadacitinib a fost asociat cu o creștere mică, temporară a valorilor medii ale NAL față de cele inițiale până în săptămâna 36, ulterior valorile revenind treptat la sau aproape de nivelurile inițiale în tratamentul continuu.

Proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă (PCRS_i)

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

Eficacitatea și siguranța clinică

Poliartrită reumatoidă

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi a fost evaluată în cadrul a cinci studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, multicentrice, la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care îndeplineau criteriile de clasificare ACR/EULAR 2010 (vezi tabelul 3). Au fost eligibili pentru participare pacienții cu vârste de 18 ani și peste. O condiție necesară la înrolare a fost prezența a cel puțin 6 articulații dureroase și a 6 articulații inflamate, precum și dovada inflamației sistemice indicată de creșterea nivelului PCRS_i. Toate studiile au inclus faze de extensie pe termen lung de până la 5 ani.

Analiza principală pentru fiecare dintre aceste studii a inclus toți pacienții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicament de studiu, iar metoda imputării non-respondenților s-a utilizat pentru obiectivele finale explicate.

Pe parcursul studiilor de fază 3, eficacitatea dozei de 15 mg upadacitinib o dată pe zi a fost în general similară cu cea a dozei de 30 mg upadacitinib o dată pe zi.

Tabelul 3: Rezumat al studiilor clinice

Denumirea studiului	Populație de pacienți (n)	Brațe de tratament	Parametri principali de evaluare a rezultatelor
SELECT-EARLY	Netratați anterior cu MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriul de evaluare principal: remisia clinică (DAS28-PCR) în săptămâna 24 • Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) • ACR50 • Progresie radiologică (SSTm) • Funcția fizică (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	RI-MTX ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 14 • Remisia clinică [DAS28-PCR] • ACR20 • Funcția fizică (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Redoare matinală
SELECT-NEXT	RI-MARMBsc ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Terapie de fond cu MARMBsc</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 12 • Remisia clinică [DAS28-PCR] • ACR20 • Funcția fizică (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Activitate scăzută a bolii (CDAI) • Redoare matinală • FACIT-F
SELECT-COMPARE	RI-MTX ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>Tratament de fond cu MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriul de evaluare principal: remisie clinică (DAS28-PCR) în săptămâna 12 • Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) • ACR20 • Nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) comparativ cu adalimumab • Progresie radiologică (SSTm) • Funcția fizică (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Activitate scăzută a bolii (ICAB) • Redoare matinală • FACIT-F

SELECT-BEYOND	RI-MARMBb ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Tratament de fond cu MARMBsc</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriul de evaluare principal: nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR) în săptămâna 12 • ACR20 • Funcția fizică (HAQ-DI) • SF-36 PCS
<p>Abrevieri: ACR20 (sau 50) = American College of Rheumatology ameliorare cu $\geq 20\%$ (sau $\geq 50\%$); MARMBb = medicamente antireumatice modificatoare de boală din categoria biologicelor, PCR = proteina C reactivă, DAS28 = scor de activitate a bolii pe baza a 28 de articulații, SSTm = scor Sharp Total, modificat, MARMBsc = medicamente antireumatice modificatoare de boală, sintetice convenționale, HAQ-ID = Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății, SF-36 PCS = Sumarul componentei fizice din Chestionarul de evaluare a sănătății (SF-36), Formular Prescurtat (36), CDAI=Index al activității bolii din punct de vedere clinic, FACIT-F = Evaluare funcțională a tratamentului în boli cronice – scor privind fatigabilitatea, RI = răspuns inadecvat, MTX = metotrexat, n = număr randomizat</p> <p>^a Pacienții nu au fost tratați anterior cu MTX sau li s-a administrat cel mult 3 doze de MTX săptămânal</p> <p>^b Pacienți cu răspuns inadecvat la MTX</p> <p>^c Pacienți cu răspuns inadecvat la MARMBsc; pacienții expuși anterior la cel mult un MARMBb au fost eligibili (în limita a 20% din numărul total de pacienți) dacă, fie au avut o expunere limitată (<3 luni), fie au întrerupt tratamentul cu MARMBb din cauza intoleranței</p> <p>^d Pacienți care au avut răspuns inadecvat la MTX; pacienții expuși anterior la cel mult un MARMBb (cu excepția adalimumab) au fost eligibili (în limita a 20% din numărul total al pacienților din studiu) dacă, fie au avut o expunere limitată (<3 luni), fie au întrerupt tratamentul cu MARMBb din cauza intoleranței</p> <p>^e Pacienți cu răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMBb</p>			

Răspunsul clinic

Remisiunea și activitatea scăzută a bolii

În studii, o proporție semnificativ mai mare de pacienți a atins atât un nivel scăzut de activitate a bolii (DAS28-PCR $\leq 3,2$) și remisia clinică (DAS28-PCR < 2,6) în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib comparativ cu placebo, MTX sau adalimumab (tabelul 4). În studiul SELECT-COMPARE, comparativ cu adalimumab, au fost obținute procente mai mari ale nivelului scăzut de activitate a bolii în săptămâna 12. În general, ratele de activitate scăzută a bolii și de remisie clinică au fost consecvente la nivelul populațiilor de pacienți, indiferent de utilizarea sau nu a tratamentului cu MTX.

Răspunsul ACR

În toate studiile, mai mulți pacienți au obținut răspunsuri ACR20, ACR50 și ACR70 după 12 săptămâni în grupul tratat cu 15 mg upadacitinib, comparativ cu placebo, MTX sau adalimumab (tabelul 4). Timpul până la instalarea eficacității a fost rapid conform parametrilor de evaluare, cu răspunsuri semnificativ mai mari încă din săptămâna 1 pentru ACR20. Au fost înregistrate rate de răspuns durabil (cu sau fără tratament cu MTX), răspunsurile ACR20/50/70 menținându-se timp de cel puțin 1 an.

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib, în monoterapie sau concomitent cu MARMBsc, a avut ca rezultat îmbunătățiri la nivelul componentelor ACR individuale, incluzând evaluarea numărului de articulații dureroase și tumefiate, evaluările globale efectuate de pacient și medic, HAQ-DI, evaluarea durerii și valorile PCRsf.

Tabelul 4: Răspuns și remisie

Studiul	SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-MARMBsc		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI-MARMBb	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Săptămâna											
LDA DAS28-PCR ≤3,2 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^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		
RC DAS28-PCR <2,6 (% de pacienți)											
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 (% de pacienți)											
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 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% de pacienți)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^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>Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de ≥20% (sau ≥50% sau ≥70%) conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR); ADA = adalimumab; CDAI = Indexul clinic de activitate a bolii; RC = remisiune clinică; PCR = Proteina C Reactivă, DAS28 = scorul de activitate a bolii pe baza a 28 de articulații; RI = răspuns inadecvat; LDA = activitate scăzută a bolii; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^f multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,01 pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^g nominal valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX</p> <p>^h nominal valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p> <p>ⁱ nominal valoare p ≤ 0,01 pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p> <p>^j nominal valoare p ≤ 0,05 pentru comparația upadacitinib vs adalimumab</p>											

^k nominal valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau MTX

^l nominal valoare $p < 0,05$ pentru comparația upadacitinib vs MTX

Notă: Datele din Săptămâna 48 derivate din analiza Setului Complet de Analize (FAS) în grupul randomizat utilizând metoda Non-Responder Imputation

Răspuns radiologic

Inhibiția progresiei radiologice a leziunilor articulare a fost evaluată cu ajutorul scorului Sharp Total modificat (SSTm) și a componentelor acestuia, scorul de eroziune articulară și scorul de îngustare a spațiului intraarticular în săptămânile 24/26 și în săptămâna 48 în studiile SELECT-EARLY și SELECT-COMPARE.

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib a avut ca rezultat o inhibiție semnificativ mai mare a progresiei leziunilor articulare comparativ cu placebo, atunci când a fost administrat concomitent cu MTX în studiul SELECT-COMPARE și administrat în monoterapie comparativ cu MTX în studiul SELECT-EARLY (tabelul 5). Analiza scorurilor de eroziune și de îngustare a spațiului intraarticular au fost în concordanță cu scorurile generale. În ambele studii, procentul pacienților fără progresie radiologică (modificare a scorului SSTm ≤ 0) a fost semnificativ mai mare în grupurile tratate cu 15 mg upadacitinib.

Tabelul 5: Modificări radiologice

Studiul	SELECT EARLY Netratați anterior cu MTX		SELECT COMPARE RI-MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Scor total Sharp modificat, variație medie față de valorile inițiale					
Săptămâna 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ⁱ	0,1
Săptămâna 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Procentul pacienților fără progresie radiologică^d					
Săptămâna 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Săptămâna 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abrevieri: ADA = adalimumab; RI = răspuns inadecvat; MTX = metotexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a Toate datele pentru placebo în săptămâna 48 au fost derivate prin extrapolare liniară					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Absența progresiei a fost definită ca modificare a SSTm ≤ 0					
^e nominal valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX					
^f multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX					
^g multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX					

Ameliorarea funcției fizice și rezultate corelate cu starea de sănătate

Tratamentul cu 15 mg upadacitinib, în monoterapie sau concomitent cu MARMBsc, a avut ca rezultat ameliorarea semnificativ mai mare a funcției fizice în raport cu toți agenții comparatori, conform evaluării pe baza HAQ-DI (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Modificare medie față de valorile inițiale a scorului HAQ-DI^{a,b}

Studiul	SELECT EARLY Netratați cu MTX		SELECT MONO RI-MTX		SELECT NEXT RI-MARMB ^{sc}		SELECT COMPARE RI-MTX			SELECT BEYOND RI-BIO	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
Grupul de tratament											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Scor inițial, valoare medie	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Săptămâna 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Săptămâna 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abrevieri: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății; RI = răspuns inadecvat; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Datele prezentate sunt valori medii

^b Indexul de dizabilitate al chestionarului de evaluare a sănătății (HAQ-DI): 0=cel mai bun, 3=cel mai slab; 20 întrebări; 8 categorii: îmbrăcare și îngrijire, ridicare, mâncat, mers, igienă personală, întindere, apucarea unor obiecte și activități.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g multiplicitate controlată valoare $p \leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib vs placebo sau comparația cu MTX

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

ⁱ nominal valoare $p \leq 0,01$ pentru comparația upadacitinib vs adalimumab

În studiile SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT și SELECT-COMPARE, tratamentul cu 15 mg upadacitinib a determinat îmbunătățire semnificativ mai mare a duratei medii a redorii articulațiilor dimineața, comparativ cu placebo sau MTX.

În studiile clinice, pacienții tratați cu upadacitinib au raportat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții raportate de către pacienți, evaluată pe baza sumarului componentei fizice din Chestionarul de evaluare a sănătății (SF-36), Formular Prescurtat (36) comparativ cu placebo și MTX. În plus, pacienții tratați cu upadacitinib au raportat ameliorări importante ale fatigabilității, măsurată pe baza scorului Evaluării funcționale a tratamentului în boli cronice – scor privind fatigabilitatea (FACIT-F), în comparație cu placebo.

Artrită psoriazică

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate în cadrul a două studii de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, la pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste, cu artrită psoriazică activă moderată până la severă. Toți pacienții au avut artrită psoriazică activă timp de cel puțin 6 luni pe baza criteriilor de clasificare pentru artrita psoriazică (CASPAR), cel puțin 3 articulații sensibile și cel puțin 3 articulații umflate și psoriazis în plăci activ sau anterioare de psoriazis în plăci. Pentru ambele studii, criteriul de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12.

SELECT-PsA 1 a fost un studiu de 24 de săptămâni care a inclus 1705 pacienți cu un răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMB non-biologic. La momentul inițial, 1393 (82%) dintre pacienți erau tratați cu cel puțin un MARMB non-biologic concomitent; 1084 (64%) dintre

pacienți au primit doar MTX concomitent; iar 311 (18%) dintre pacienți au primit tratament în monoterapie. Pacienții au primit upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau de 30 mg o dată pe zi, adalimumab sau placebo. În săptămâna 24, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi în regim orb. Studiul SELECT-PsA 1 a inclus o fază de extensie pe termen lung de până la 5 ani.

SELECT-PsA 2 a fost un studiu de 24 de săptămâni care a inclus 642 de pacienți cu un răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un MARMB biologic. La momentul inițial, 296 (46%) dintre pacienți erau tratați cu cel puțin un MARMB non-biologic concomitent; 222 (35%) dintre pacienți au primit doar MTX concomitent; iar 345 (54%) dintre pacienți au primit tratament în monoterapie. Pacienții au primit upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 24, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în doză de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi în regim orb. Studiul SELECT-PsA 2 a inclus o fază de extensie pe termen lung de până la 3 ani.

Răspunsul clinic

În ambele studii, un procent semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg au obținut un răspuns ACR20 comparativ cu placebo în săptămâna 12 (tabelul 7). Timpul până la instalarea eficacității a fost rapid conform parametrilor de evaluare, cu răspunsuri semnificativ mai mari încă din săptămâna 2 pentru ACR20.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a avut ca rezultat îmbunătățiri la nivelul componentelor ACR individuale, incluzând numărul de articulații sensibile/dureroase și tumefiate, evaluările globale efectuate de pacient și medic, HAQ-DI, evaluarea durerii și valorile PCRși comparativ cu placebo.

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg a obținut un răspuns de non-inferioritate comparativ cu adalimumab la procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12; cu toate acestea, superioritatea față de adalimumab nu a putut fi demonstrată.

În ambele studii, au fost observate răspunsuri consecvente în monoterapie sau în asociere cu metotrexat pentru criteriile de evaluare principale și secundare cheie.

Eficacitatea upadacitinib 15 mg a fost demonstrată indiferent de subgrupurile evaluate, inclusiv IMC inițial, PCRși inițial și numărul de MARMB non-biologice anterioare (≤ 1 sau > 1).

Tabelul 7: Răspunsul clinic în studiile SELECT-PsA 1 și SELECT-PsA 2

Studiul	SELECT-PsA 1 RI-MARMB non-biologic			SELECT-PsA 2 RI-MARMBb	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Diferență față de placebo (ÎI 95%)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Săptămâna 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Săptămâna 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Săptămâna 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Săptămâna 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)

Săptămâna 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Săptămâna 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
AMB, % de pacienți (ÎI 95%)					
Săptămâna 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Săptămâna 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Săptămâna 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Rezolvarea entezitei (LEI = 0), % de pacienți (ÎI 95%)^a					
Săptămâna 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Săptămâna 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Săptămâna 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Rezolvarea dactilitei (LDI = 0), % de pacienți (ÎI 95%)^b					
Săptămâna 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Săptămâna 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Săptămâna 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % de pacienți (ÎI 95%)^c					
Săptămâna 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Săptămâna 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Săptămâna 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % de pacienți (ÎI 95%)^c					
Săptămâna 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Săptămâna 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Săptămâna 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Abrevieri: ACR20 (sau 50 sau 70) = îmbunătățire de $\geq 20\%$ (sau $\geq 50\%$ sau $\geq 70\%$) conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR), ADA = adalimumab; MARMBb = medicament antireumatic modificador de boală biologic; RI = răspuns inadecvat; AMB = activitate minimă a bolii; PASI75 (sau 90) = îmbunătățire $\geq 75\%$ (sau $\geq 90\%$) a Indicelui de severitate și extindere a psoriazisului; PBO = placebo; UPA = upadacitinib Pacienții care au întrerupt tratamentul randomizat sau cărora le-au lipsit date în săptămâna de evaluare au fost imputați ca non-respondenți în analize. Pentru AMB, rezolvarea entezitei și rezolvarea dactilitei în săptămâna 24/56, subiecții salvați în săptămâna 16 au fost imputați ca non-respondenți în analize.</p> <p>^a La pacienții cu entezită la momentul inițial (n = 241, 270 și, respectiv, 265 pentru SELECT-PsA 1 și n = 144 și, respectiv, 133 pentru SELECT-PsA 2) ^b La pacienții cu dactilită la momentul inițial (n = 126, 136 și, respectiv, 127 pentru SELECT-PsA 1 și n = 64 și, respectiv, 55 pentru SELECT-PsA 2) ^c La pacienții cu psoriazis BSA $\geq 3\%$ la momentul inițial (n = 211, 214 și, respectiv, 211 pentru SELECT-PsA 1 și n = 131 și, respectiv, 130 pentru SELECT-PsA 2) ^d criteriul de evaluare principal ^e multiplicitate controlată valoare p $\leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de placebo ^f multiplicitate controlată valoare p $\leq 0,001$ pentru comparația upadacitinib față de adalimumab (test de non-inferioritate)</p>					

Răspuns radiologic

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost evaluată radiografic și exprimată ca o schimbare față de valoarea inițială în scorul Sharp Total modificat (SSTm) și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului intraarticular, în săptămâna 24.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a dus la o inhibare semnificativ mai mare din punct de vedere statistic a progresiei leziunilor articulare structurale comparativ cu placebo în săptămâna 24 (tabelul 8). Scorurile de eroziune și de îngustare a spațiului intraarticular au fost în concordanță cu scorurile generale. Procentul de pacienți fără progresie radiologică (modificare a scorului SSTm $\leq 0,5$) a fost mai mare cu upadacitinib 15 mg în comparație cu placebo în săptămâna 24.

Tabelul 8: Modificări radiografice în SELECT-PsA 1

Grupul de tratament	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Scor Sharp total modificat, variație medie față de valorile inițiale (ÎÎ 95%)			
Săptămâna 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
Săptămâna 56 ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Procentul de pacienți fără progresie radiologică^b, % (ÎÎ 95%)			
Săptămâna 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Săptămâna 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Abrevieri: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Toate datele pentru placebo în săptămâna 56 au fost derivate prin extrapolare liniară			
^b Absența progresiei a fost definită ca modificare a SSTm ≤ 0,5			
^c multiplicitate controlată valoare p ≤ 0,001 pentru comparația upadacitinib față de placebo			

Răspunsul legat de funcția fizică și rezultate corelate cu starea de sănătate

În cadrul studiului SELECT-PsA 1, pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a funcției fizice, astfel cum a fost evaluată prin HAQ-DI în săptămâna 12 (-0,42 [ÎÎ 95%: -0,47, -0,37]) comparativ cu placebo (-0,14 [ÎÎ 95%: -0,18, -0,09]); ameliorarea la pacienții tratați cu adalimumab a fost de -0,34 (ÎÎ 95%: -0,38, -0,29). În cadrul studiului SELECT-PsA 2, pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic față de valoarea inițială astfel cum a fost evaluată prin HAQ-DI în săptămâna 12 (-0,30 [ÎÎ 95%: -0,37, -0,24]) comparativ cu placebo (-0,10 [ÎÎ 95%: -0,16, -0,03]). Ameliorarea funcției fizice s-a menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

Calitatea vieții legată de sănătate a fost evaluată prin SF-36v2. În cadrul ambelor studii, pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 15 mg au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a scorului Rezumatului componentelor fizice comparativ cu placebo în săptămâna 12. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

Pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 15 mg au prezentat o ameliorare din punct de vedere statistic față de valoarea inițială a oboselii, măsurată prin scorul FACIT-F, în săptămâna 12, comparativ cu placebo în ambele studii. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

La momentul inițial, spondilita psoriazică a fost raportată la 31% și 34% dintre pacienții din SELECT-PsA 1 și, respectiv, din SELECT-PsA 2. Pacienții cu spondilită psoriazică tratați cu upadacitinib 15 mg au prezentat ameliorări față de valoarea inițială a scorurilor BASDAI (Indicele de activitate al bolii în spondilita anchilozantă Bath) comparativ cu placebo în săptămâna 24. Ameliorările față de valoarea inițială s-au menținut până în săptămâna 56 în ambele studii.

Spondilită anchilozantă

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult cu spondilită anchilozantă activă pe baza Indicelui de activitate al bolii în spondilita anchilozantă Bath (BASDAI) ≥ 4 și evaluarea de către pacient a scorului total al durerii de spate ≥ 4. Studiul a inclus o fază de extensie pe termen lung de până la 2 ani.

SELECT-AXIS 1 a fost un studiu de 14 săptămâni care a inclus 187 de pacienți cu spondilită anchilozantă, cu un răspuns inadecvat la cel puțin două medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

(AINS) sau intoleranță sau contraindicații pentru AINS și care nu au avut o expunere anterioară la MARMB biologice. La momentul inițial, pacienții prezentau simptome de spondilită anchilozantă de 14,4 ani în medie și aproximativ 16% dintre pacienți erau tratați concomitent cu MARMBsc. Pacienții au primit upadacitinib 15 mg o dată pe zi sau placebo. În săptămâna 14, toți pacienții randomizați să primească placebo au trecut la upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi. Criteriul de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns în ceea ce privește Criteriile de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei 40 (ASAS40) în săptămâna 14.

Răspunsul clinic

În cadrul studiului SELECT-AXIS 1, un procent semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg a obținut un răspuns ASAS40 comparativ cu placebo în săptămâna 14 (tabelul 9). O diferență numerică între grupurile de tratament a fost observată în săptămâna 2 și s-au menținut până în săptămâna 64.

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg a dus la îmbunătățiri ale componentelor ASAS individuale (evaluarea globală de către pacient a activității bolii, evaluarea durerii totale de spate, inflamație și funcție) și alți indicatori ai activității bolii, inclusiv PCRsi, în săptămâna 14 comparativ cu placebo.

Eficacitatea upadacitinib 15 mg a fost demonstrată, indiferent de subgrupurile evaluate, incluzând sexul, IMC inițial, durata simptomelor SA și PCRsi inițial.

Tabelul 9: Răspunsul clinic în SELECT-AXIS 1

Grupul de tratament	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40, % de pacienți (ÎI 95%)^a		
Săptămâna 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)
Diferența față de placebo (ÎI 95%)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}	
ASAS20, % de pacienți (ÎI 95%)^a		
Săptămâna 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^e
Remisie parțială ASAS, % de pacienți (ÎI 95%)		
Săptămâna 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^e
BASDAI 50, % de pacienți (ÎI 95%)		
Săptămâna 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d
Modificarea față de valoarea inițială a ASDAS-CRP (ÎI 95%)		
Săptămâna 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^e
Boală inactivă ASDAS, % de pacienți (ÎI 95%)		
Săptămâna 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e
Activitate scăzută a bolii ASDAS, % de pacienți (ÎI 95%)^f		
Săptămâna 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^e
Îmbunătățire majoră ASDAS, % de pacienți (ÎI 95%)		
Săptămâna 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e
Abrevieri: ASAS20 (sau ASAS40) = îmbunătățire $\geq 20\%$ (sau $\geq 40\%$) conform Criteriilor de Clasificare ale Societății Internaționale pentru Evaluarea Spondilartritei; ASDAS-CRP = Scorul activității bolii în spondilita anchilozantă Proteina C reactivă; BASDAI = Indicele activității bolii în spondilita anchilozantă Bath; PBO = placebo; UPA= upadacitinib		
^a Un răspuns ASAS20 (ASAS40) este definit ca o îmbunătățire $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) și o îmbunătățire absolută față de valoarea inițială ≥ 1 (≥ 2) unitate (unități) (interval cuprins între 0 și 10) în ≥ 3 din 4 domenii (evaluarea globală de către pacient, durerea de spate totală, funcție și inflamație) și nicio agravare în domeniul potențial rămas (definită ca o agravare $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate pentru ASAS20 sau definită ca o agravare > 0 unități pentru		

ASAS40).

^b criteriu de evaluare principal

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

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

^e comparație fără multiplicitate controlată

^f analiză post-hoc, fără multiplicitate controlată

Pentru criteriile de evaluare binare, rezultatele din săptămâna 14 se bazează pe analiza imputării non-respondenților. Pentru criteriile de evaluare continue, rezultatele din săptămâna 14 se bazează pe modificarea medie a celor mai mici pătrate față de valoarea inițială, utilizând modele mixte pentru analiza măsurilor repetate.

Răspunsul legat de funcția fizică

Pacienții tratați cu upadacitinib administrat în doză de 15 mg au prezentat o ameliorare semnificativă a funcției fizice față de valoarea inițială, comparativ cu placebo, conform evaluării pe baza BASFI în săptămâna 14.

Măsurarea obiectivă a inflamației

Semnele de inflamație au fost evaluate prin intermediul unui RMN și exprimate ca o modificare față de valoarea inițială în scorul SPARCC pentru coloana vertebrală. În săptămâna 14, s-a observat o ameliorare semnificativă a semnelor inflamatorii la nivelul coloanei vertebrale la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RINVOQ la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în artrita idiopatică cronică (incluzând poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondiloartrita și artrita idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți)).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerile plasmatiche ale upadacitinib sunt proporționale cu doza în intervalul dozei terapeutice. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt atinse în 4 zile cu acumulare minimă după mai multe administrări o dată pe zi.

Absorbție

După administrarea pe cale orală a formei farmaceutice cu eliberare prelungită de upadacitinib, acesta este absorbit într-un interval median T_{max} de 2 până la 4 ore. Administrarea concomitentă cu alimente bogate în grăsimi nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor de upadacitinib (creștere a valorilor ASC cu 29% și a C_{max} cu 39%). În studiile clinice, upadacitinib a fost administrat indiferent de orarul meselor (vezi pct. 4.2). *In vitro*, upadacitinib este substrat pentru transportorii de eflux, glicoproteina P (P-gp) și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribuție

Upadacitinib se leagă în proporție de 52% de proteinele plasmatiche. Upadacitinib se distribuie în mod similar între componentele celulare plasmatiche și sanguine, după cum o indică valoarea raportului sânge-plasmă de 1,0.

Metabolizare

Metabolizarea upadacitinib este mediată de enzima CYP3A4, cu o posibilă contribuție minoră a CYP2D6. Activitatea farmacologică a upadacitinib este atribuită moleculei parentale. Într-un studiu cu radiotrasor la om, upadacitinib nemodificat a reprezentat 79% din radioactivitatea plasmatică totală, în timp ce metabolitul său principal (rezultat prin monooxidare, urmată de glucoronidare) a reprezentat 13% din radioactivitatea totală la nivel plasmatic. Nu au fost identificați metaboliți activi pentru upadacitinib.

Eliminare

După administrarea unei singure doze de soluție cu eliberare imediată de upadacitinib marcat-[C¹⁴], upadacitinib a fost eliminat preponderent sub forma substanței parentale nemodificate în urină (24%) și în materii fecale (38%). Aproximativ 34% din doza de upadacitinib a fost excretată sub formă de metaboliți. Timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru upadacitinib a variat între 9 și 14 ore.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a avut efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib. Valoarea ASC a upadacitinib a fost cu 18%, 33% și 44% mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (rata estimată a filtrării glomerulare între 60 și 89 ml/min/1,73 m²), moderată (rata estimată a filtrării glomerulare între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, severă (rata estimată a filtrării glomerulare între 15 și 29 ml/min/1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valoarea C_{max} a upadacitinib a fost similară la subiecții cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și moderată (clasa Child-Pugh B) nu au efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib. Valoarea ASC a upadacitinib a fost 28% și 24% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, moderată, comparativ cu subiecții care aveau funcție hepatică normală. Valoarea C_{max} de upadacitinib nu s-a modificat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și a fost 43% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată față de cei cu funcție hepatică normală. Upadacitinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica upadacitinib nu a fost încă evaluată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

Factori intrinseci

Vârsta, sexul, greutatea corporală, rasa și etnia nu au avut efecte relevante clinic asupra expunerii la upadacitinib. Farmacocinetica upadacitinib este consecventă între pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

În studiul privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani efectuat pe șobolani Sprague-Dawley, upadacitinib nu a fost carcinogen la expunerile (pe baza ASC) de aproximativ 4 și 10 ori mai mari decât doza clinică de 15 mg la masculii și respectiv la femelele de șobolani Sprague-Dawley. Upadacitinib nu a fost carcinogen în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de 26 de săptămâni efectuat la șoareci CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-transgenici.

Upadacitinib nu a avut efecte mutagene sau genotoxice, conform rezultatelor testelor realizate *in vitro* și *in vivo* pentru identificarea mutațiilor genice și aberațiilor cromozomiale.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie, upadacitinib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele atunci când s-au administrat doze de până la 50 mg/kg/zi la masculi și 75 mg/kg/zi la femele. În acest studiu, la șobolani, creșterile corelate cu doza ale cazurilor de resorbție fetală, asociate cu avort post-nidație, la administrarea unor doze de 25 și 75 mg/kg/zi au fost atribuite efectelor asupra dezvoltării/efectelor teratogene ale upadacitinib. Upadacitinib a avut efecte teratogene atât la șobolani, cât și la iepuri. Într-un studiu privind efectele asupra dezvoltării pre-/postnatale la șobolani, nu au fost observate efecte asupra femelelor gestante, asupra parturii, lactației sau comportamentului matern și nici asupra puilor lor.

După administrarea de upadacitinib la femelele de șobolan în perioada de lactație, concentrațiile de upadacitinib în lapte în timp au fost, în general, în concordanță cu cele plasmatică, cu valori de aproximativ 30 de ori mai mari ale concentrațiilor din lapte comparativ cu expunerea plasmatică maternă. Aproximativ 97% din substanța medicamentoasă din lapte a fost reprezentată de medicamentul nemodificat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Hipromeloză
Manitol
Acid tartric
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stereat de magneziu

Filmul comprimatului:

Alcool polivinilic
Macrogol
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Comprimate cu eliberare prelungită în blistere: 2 ani
Comprimate cu eliberare prelungită în flacoane: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere calendaristice din aluminiu - clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoretilenă în cutii cu 28 sau 98 de comprimate cu eliberare prelungită sau ambalaj multiplu cu 84 comprimate filmate (3 cutii a câte 28 comprimate).

Cutie cu flacoane din PEÎD cu desicant și capac din polipropilenă cu 30 comprimate cu eliberare prelungită.

Mărimea ambalajului: 1 flacon (30 comprimate filmate) sau 3 flacoane (90 comprimate cu eliberare prelungită).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Și

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
OLANDA

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte lansării RINVOQ în fiecare stat membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului

educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare media, modului de distribuire și asupra altor aspecte ale programului.

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

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

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

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

Ghidul pentru profesioniști din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- Text general introductiv indicând faptul că materialul pentru profesioniștii din domeniul sănătății conține informații importante, menite să îi ajute pe aceștia în discuțiile cu pacienții atunci când prescriu upadacitinib.
- Broșura include, de asemenea, informații despre măsurile ce trebuie luate pentru a reduce riscurile pacientului legate de probleme esențiale de siguranță asociate utilizării upadacitinib.
- Text pentru HCPi pentru a informa pacienții despre importanța PAC
- *Riscul de apariție a infecțiilor grave și oportuniste, inclusiv TBC*
 - Text despre riscul de infecții în timpul tratamentului cu upadacitinib
 - Detalii despre cum se poate reduce riscul de infecție cu măsuri clinice specifice (ce parametri de laborator trebuie folosiți pentru a iniția upadacitinib, depistarea TBC și imunizarea pacienților conform recomandărilor locale și întreruperea upadacitinib dacă apare o infecție)
 - Text privind evitarea vaccinurilor vii (de exemplu, Zostavax) înainte și în timpul tratamentului cu upadacitinib
 - Detalii pentru a sfătui pacienții cu privire la semnele/simptomele infecției la care să fie atenți, astfel încât pacienții să poată solicita imediat asistență medicală .
- *Riscul de apariție a herpes zoster*
 - Text privind riscul de herpes zoster în timpul tratamentului cu upadacitinib
 - Detalii pentru a sfătui pacienții cu privire la semnele/simptomele infecției la care să fie atenți, astfel încât pacienții să poată solicita imediat asistență medicală.
- *Riscul de malformații fetale*
 - Text privind teratogenitatea upadacitinib la animale
 - Detalii despre cum se poate reduce riscul de expunere în timpul sarcinii pentru femeile cu potențial fertil, bazate pe următoarele: upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii, femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 4 săptămâni după ultima doză de upadacitinib și să se sfătuiască pacienții să-și informeze imediat HCP-ul dacă consideră că ar putea fi însărcinată sau dacă sarcina este confirmată.

- *Riscul de MACE*
 - Text privind riscul de MACE la pacienții cu boli inflamatorii mediate imun și necesitatea de a se lua în considerare factorii de risc CV tipici (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie) atunci când se tratează pacienți
 - Text privind riscul de MACE în timpul tratamentului cu upadacitinib
 - Text privind riscul de hiperlipidemie în timpul terapiei cu upadacitinib
 - Detalii privind monitorizarea valorilor lipidelor și gestionarea valorilor ridicate ale lipidelor, conform ghidurilor clinice
- *Riscul de TEV*
 - Exemple de factori de risc care pot supune un pacient la un risc mai mare pentru TEV și pentru care este necesară prudență atunci când se utilizează upadacitinib.
 - Text privind riscul de TEV în timpul tratamentului cu upadacitinib
 - Text privind necesitatea întreruperii tratamentului cu upadacitinib, evaluare și tratament adecvat pentru TEV dacă se dezvoltă semne clinice ale trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare
- Instrucțiuni asupra modului de accesare a informațiilor digitale pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Instrucțiuni privind raportarea reacțiilor adverse

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie să conțină:

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

Cardul de avertizare al pacientului va conține următoarele mesaje esențiale:

- **Datele** de contact ale medicului care prescrie upadacitinib
- Text în care se precizează că pacientul trebuie să poarte permanent CAP asupra sa și să îl prezinte profesionistului din domeniul sănătății implicat în îngrijirea sa (de exemplu alte cadre medicale decât medicul care a prescris upadacitinib, profesionistul din domeniul sănătății de la unitățile de primire a urgențelor, etc.)
- Descrierea semnelor/simptomelor de infecție pe care pacientul trebuie să le aibă în vedere, pentru a se putea adresa profesionistului din domeniul sănătății în eventualitatea apariției lor
 - Text prin care pacienții și profesionistul din domeniul sănătății sunt informați cu privire la riscurile vaccinurilor vii atunci când sunt administrate în timpul tratamentului cu upadacitinib.
- Descrierea anumitor riscuri de care pacientul și profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea lui trebuie să fie conștienți, inclusiv:
 - Creșteri ale lipidelor plasmaticice și necesitatea monitorizării și tratamentului cu hipolipemiente
 - Atenționare privind necesitatea utilizării contracepției, că upadacitinib este contraindicat în timpul sarcinii și că pacientele trebuie să anunțe profesioniștii din domeniul sănătății dacă rămân însărcinate în timpul tratamentului cu upadacitinib
- Descrierea semnelor/simptomelor trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare la care pacientul trebuie să fie atent, astfel încât să poată solicita asistență de la un HCP.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu blistere (cutie individuală)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru ambalaj multiplu conținând 84 comprimate (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 84 comprimate cu eliberare prelungită (3 cutii a câte 28 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie intermediară din ambalajul multiplu, conținând 84 comprimate (fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită.
Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 98 de comprimate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie interioară cu 49 de comprimate (pentru ambalajul cu 98 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

49 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1404/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sâ. Du.

PC

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu flacon (cutie cu 30 și 90 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru informații suplimentare și îndrumări privind administrarea RINVOQ, accesați www.rinvoq.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

rinvog

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
upadacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține upadacitinib hemihidrat, echivalent cu 15 mg upadacitinib

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare pe cale orală

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

Important să se deschidă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie (ca logo)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită upadacitinib

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este RINVOQ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RINVOQ
3. Cum să luați RINVOQ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RINVOQ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RINVOQ și pentru ce se utilizează

RINVOQ conține substanța activă upadacitinib. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente denumite inhibitori de Janus-kinază. RINVOQ acționează prin reducerea activității unei enzime din organism denumite „kinaza Janus”, care ajută la reducerea inflamației.

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Poliartrită reumatoidă
- Artrită psoriazică
- Spondilită anchilozantă

Poliartrită reumatoidă

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide la adulți. Poliartrita reumatoidă este o boală ce cauzează inflamarea articulațiilor. Dacă aveți o formă moderată până la severă de poliartrită reumatoidă activă, este posibil să vi se prescrie inițial alte medicamente, de obicei unul dintre acestea este metotrexat. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ fie singur, fie în asociere cu metotrexat pentru tratarea poliartritei reumatoide de care suferiți.

RINVOQ poate să ajute la ameliorarea durerii, rigidității și inflamației articulațiilor, să scadă oboseala și să încetinească procesul de deteriorare a oaselor și cartilajelor de la nivelul articulațiilor. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

Artrită psoriazică

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul artritei psoriazice la adulți. Artrita psoriazică este o boală ce cauzează inflamarea articulațiilor și psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ fie în monoterapie, fie în asociere cu metotrexat pentru tratarea artritei psoriazice de care suferiți.

RINVOQ poate ajuta la reducerea durerii, rigidității și inflamației de la nivelul și din jurul articulațiilor, a durerii și rigidității de la nivelul coloanei vertebrale, a erupției cutanate psoriazice și a oboselii și poate încetini deteriorarea oaselor și a cartilajului din articulații. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

Spondilită anchilozantă

RINVOQ este utilizat pentru tratamentul spondilitei anchilozante la adulți. Spondilita anchilozantă este o boală care provoacă, în primul rând, inflamații la nivelul coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă activă, vi se pot administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la tratamentul cu aceste medicamente, vi se va prescrie RINVOQ pentru tratarea spondilitei anchilozante de care suferiți.

RINVOQ poate ajuta la reducerea durerii de spate, a rigidității și a inflamației de la nivelul coloanei vertebrale. Aceste efecte pot ușura realizarea activităților dumneavoastră obișnuite, de zi cu zi și astfel, vă îmbunătățesc calitatea vieții.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RINVOQ

Nu luați RINVOQ

- dacă sunteți alergic la upadacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6)
- dacă aveți o infecție severă (cum este pneumonia) sau infecții bacteriene ale pielii
- dacă aveți tuberculoză (TBC) activă
- dacă aveți probleme grave ale ficatului
- dacă sunteți gravidă (vezi pct. Sarcina, alăptarea și contracepția)

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte sau în timpul tratamentului cu RINVOQ dacă:

- aveți o infecție (febră, transpirații sau frisoane, dificultate în respirație, căldură, roșeață sau durere la nivelul pielii sau ulceratii pe corp, senzație de oboseală, tuse, senzație de arsură când urinați sau urinați mai frecvent decât în mod normal, durere de cap severă cu înțepenirea gâtului) sau dacă ați avut vreodată o infecție care continuă să reapară - RINVOQ vă poate scădea capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și astfel poate agrava o infecție pe care o aveți deja sau vă poate face mai sensibil la infecții noi
- ați avut tuberculoză sau ați fost în contact strâns cu o persoană care avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru prezența tuberculozei înainte de a începe să luați RINVOQ și vă poate testa din nou pe parcursul tratamentului
- ați avut o infecție cu herpes zoster (zona zoster), deoarece RINVOQ poate permite reparația acesteia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare pe piele o erupție dureroasă, cu vezicule, deoarece aceasta poate fi un semn că aveți zona zoster
- ați avut vreodată hepatita B sau C
- vi s-a efectuat recent sau intenționați să vă faceți un vaccin (imunizare) - acest lucru este necesar deoarece nu se recomandă vaccinurile vii în timp ce utilizați RINVOQ
- aveți cancer - deoarece medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă mai puteți urma tratamentul cu RINVOQ
- dacă aveți un risc crescut să vă apară cancer de piele, medicul dumneavoastră poate să vă recomande măsuri de prevenție în timp ce luați RINVOQ, cum este examinarea pielii la intervale

regulate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o leziune nouă sau observați vreo modificare a aspectului unei zone a pielii. La unii dintre pacienții tratați cu RINVOQ au apărut cancere cutanate.

- aveți probleme cu inima, tensiune arterială mare sau valori crescute ale colesterolului
- ficatul dumneavoastră nu funcționează cum ar trebui
- ați avut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau plămâni (embolism pulmonar). Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi se umflă și vă dor picioarele, dacă simțiți durere în piept sau aveți respirație dificilă, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței cheagurilor de sânge în vene.

Teste de sânge

Va fi necesar să vi se efectueze teste de sânge înainte de a începe să luați RINVOQ sau în timpul tratamentului. Acestea sunt efectuate pentru a verifica numărul scăzut al celulelor roșii din sânge (anemie), al celulelor albe din sânge (neutropenie sau limfopenie), dacă aveți valori crescute ale grăsimilor din sânge (colesterol) sau valori crescute ale enzimelor ficatului. Testele se fac pentru a verifica că tratamentul cu RINVOQ nu vă cauzează probleme.

Copii și adolescenți

RINVOQ nu se recomandă să fie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru din cauza faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

RINVOQ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece anumite medicamente pot să scadă modul cum funcționează RINVOQ sau pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (cum este itraconazolul, posaconazolul sau voriconazolul)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (cum este claritromicina)
- medicamente pentru tratamentul sindromului Cushing (cum este ketoconazolul)
- medicamente pentru tratamentul tuberculozei (cum este rifampicina)
- medicamente pentru tratarea convulsiilor sau a crizelor convulsive (cum este fenitoina)
- medicamente care afectează sistemul imun (cum sunt azatioprina, ciclosporina și tacrolimus)

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua RINVOQ.

Sarcina, alăptarea și contracepția

Sarcina

RINVOQ nu trebuie utilizat pe durata sarcinii.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să utilizați RINVOQ în timp ce alăptați deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți alăpta sau veți utiliza RINVOQ. Nu trebuie să le faceți pe amândouă.

Contracepția

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați RINVOQ și timp de cel puțin 4 săptămâni după administrarea ultimei doze de RINVOQ. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să luați RINVOQ

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

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

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.
- Nu divizați, sfărâmați, mestecați sau rupeți comprimatul înainte de a-l înghiți, deoarece acest lucru poate să schimbe cât de mult medicament ajunge în corpul dumneavoastră.
- Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.
- Nu înghițiți agentul desicant.

Dacă luați mai mult RINVOQ decât trebuie

Dacă luați mai mult RINVOQ decât trebuie, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Ați putea avea unele dintre reacțiile adverse enumerate la pct. 4.

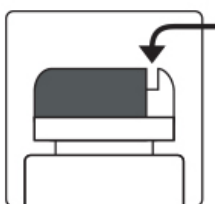
Dacă uitați să luați RINVOQ

- Dacă uitați să luați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți.
- Dacă uitați să vă luați doza o zi întreagă, nu mai luați doza omisă și luați o singură doză la ora obișnuită în ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

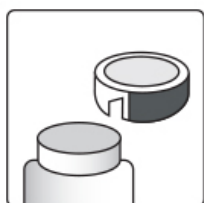
Dacă încetați să luați RINVOQ

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

Cum se deschide flaconul



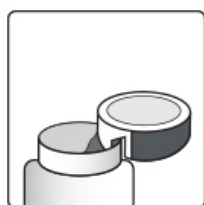
Perforator - pe capacul flaconului



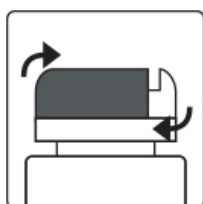
1. Cum se perforează folia

1a. Scoateți capacul flaconului apăsând pe acesta și în timp ce apăsați, rotiți-l în sens invers acelor de ceasornic.

1b. Întoarceți capacul invers și plasați perforatorul pe marginea sigiliului foliei.



2. Apăsați pentru a perfora folia și glisați perforatorul de-a lungul marginii acesteia pentru a continua să tăiați folia.



3. După ce v-ați luat comprimatul, puneți înapoi capacul și închideți flaconul.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

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

- herpes sau erupție pe piele dureroasă cu vezicule (herpes zoster) – frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecție a plămânului (pneumonie), care poate cauza dificultăți de respirație, febră și tuse cu eliminare de mucus – mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul gâtului și nasului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- febră
- vezicule la nivelul gurii (herpes simplex)
- senzație de rău de la stomac (greață)
- creșterea a valorilor unei enzime denumite creatinkinază, evidențiată de analizele de sânge
- scăderea numărului de celule albe din sânge evidențiată de analizele de sânge
- creșterea valorilor colesterolului (un tip de grăsime în sânge) cum sunt evidențiate de analizele de sânge
- creșterea valorilor enzimelor ficatului, cum sunt evidențiate de analizele de sânge (semne ale problemelor ficatului)
- creștere în greutate
- acnee

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- afte în gură (pete albe în gură)
- creșterea valorilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, cum sunt evidențiate de analizele de sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RINVOQ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe **eticheta** blisterului și pe cutie după „EXP”.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în blisterul original sau în flacon cu capacul bine închis pentru a fi protejat de umezeală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RINVOQ

- Substanța activă este upadacitinib. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține upadacitinib 15 mg (sub formă de upadacitinib hemihidrat).
- Celelalte componente sunt:
 - Comprimatul: celuloză microscristalină, manitol, acid tartric, hipromeloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului: alcool polivinilic, macrogol, talc, dioxid de titan, oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată RINVOQ și conținutul ambalajului

Rinvoq 15 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt comprimate biconvexe, cu formă alungită, de culoare violet, imprimare cu „a15” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt furnizate în blistere sau flacoane.

RINVOQ este disponibil în ambalaje care conțin 28 sau 98 comprimate cu eliberare prelungită și în ambalaje multiple cu 84 comprimate, care au 3 cutii, fiecare conținând 28 comprimate cu eliberare prelungită.

Fiecare blister cu calendar conține 7 comprimate.

RINVOQ este disponibil în flacoane cu agent desicant, care conțin 30 de comprimate cu eliberare prelungită, fiecare ambalaj conținând 1 flacon (ambalaj cu 30 comprimate) sau 3 flacoane (ambalaj cu 90 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Nederland

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

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Marea Britanie (Irlanda de Nord)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Puteți avea acces la detalii și informații actualizate despre acest produs prin scanarea cu un smartphone a QR-codului de mai jos sau de pe cutie. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: www.rinvoq.eu.

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru a obține un exemplar al acestui prospect în <Braille>, <cu caractere mari> sau <în format audio>, vă rugăm să contactați reprezentantul de pe plan local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru upadacitinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre herpes zoster din studiile clinice și ținând cont de mecanismul de acțiune plauzibil, PRAC recomandă actualizarea secțiunii 4.4 din RCP pentru a adăuga un avertisment cu privire la riscul mare de herpes zoster la pacienții japonezi tratați cu upadacitinib. PRAC a concluzionat că informațiile despre produsele care conțin upadacitinib ar trebui modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru upadacitinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin upadacitinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.