

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy RINVOQ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

Spondyloartropatia osiowa

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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatia osiowa

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

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

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

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

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

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

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

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

Równoczesne terapie miejscowe

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

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Dawka indukcyjna

Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni (patrz punkty 4.8 i 5.1). Upadacytynib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.

Dawka podtrzymująca

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

- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego.
- Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę.
- Należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

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

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

Interakcje

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, otrzymujących silne inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna), zalecana dawka indukcyjna wynosi 30 mg raz na dobę, a zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Rozpoczęcie podawania produktu

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

Przerwanie podawania produktu

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

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

Tabela 1 Parametry laboratoryjne i zalecenia dotyczące monitorowania

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

Lipidy	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	Oznaczyć 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.
--------	---	--

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa
Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Atopowe zapalenie skóry

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące stosowania upadacytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone (patrz punkt 5.2). Upadacytynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zgodnie z opisem przedstawionym w Tabeli 2. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i dlatego nie jest zalecane u tych pacjentów.

Tabela 2 Zalecana dawka w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek^a

Wskazanie terapeutyczne	Zalecana dawka raz na dobę
Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, atopowe zapalenie skóry	15 mg
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Dawka indukcyjna: 30 mg
	Dawka podtrzymująca: 15 mg
^a szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) 15 do < 30 ml/min/1,73 m ²	

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

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

Ciężkie zakażenia

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

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

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

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

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

i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.

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

Gruźlica

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

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

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

Reaktywacja zakażeń wirusowych

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

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

Szczepienia

Dane odnośnie odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących upadacytynib nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień (patrz punkt 5.1 aby sprawdzić dane dotyczące inaktywowanej skoniugowanej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (13-walentnej, adsorbowanej) i jednoczesnego stosowania z upadacytynibem).

Nowotwory złośliwe

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

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

Rak skóry niebędący czerniakiem

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

Nieprawidłowości hematologiczne

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

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków. Zapalenie uchyłków może powodować perforację przewodu pokarmowego. Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwale leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, aby zapobiec perforacji przewodu pokarmowego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie upadacytynibem wiązało się ze wzrostem częstości występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w porównaniu z placebo.

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dla tej grupy pacjentów zalecana dawka w przypadku stosowania długotrwałego wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę upadacytynibu

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

Podawanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klarytromycyna i grejpfrut). W badaniu klinicznym, podawanie upadacytynibu w skojarzeniu z ketokonazolem spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC upadacytynibu odpowiednio o 70% i 75%. U pacjentów przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stosujących silne inhibitory CYP3A4, zalecana dawka indukcyjna wynosi 30 mg raz na dobę (do 16 tygodni), a zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres. W trakcie leczenia upadacytynibem należy unikać jedzenia żywności i picia napojów zawierających grejpfruty.

Podawanie w skojarzeniu z induktorami CYP3A4

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

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

Możliwy wpływ upadacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia indukcyjnego i podtrzymującego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ pacjentów) podczas stosowania upadacytynibu w dawkach 45 mg, 30 mg lub 15 mg były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,9%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (7,6%), trądzik (6,3%), neutropenia (6,0%), wysypka (5,2%), półpasiec (4,4%), hipercholesterolemia (4,0%), zapalenie mieszków włosowych (3,6%), opryszczka pospolita (3,2%) oraz grypa (3,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na doświadczeniach z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). Częstości podane w Tabeli 3 oparte są na wyższej z częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu RINVOQ w badaniach klinicznych dotyczących chorób reumatologicznych (15 mg), atopowego zapalenia skóry (15 mg i 30 mg) lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (15 mg, 30 mg i 45 mg). Jeśli zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania między wskazaniami, zostały one przedstawione w przypisach pod tabelą.

Tabela 3 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Zapalenie oskrzeli ^{a,b} Półpasiec Opryszczka ^a Zapalenie mieszków włosowych Grypa Zakażenie układu moczowego	Zapalenie płuc Kandydoza jamy ustnej Zapalenie uchyłków
Zaburzenia układu immunologicznego		Pokrzywka ^c	Ciężkie reakcje nadwrażliwości ^{a,e}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Neutropenia Limfopenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipercholesterolemia ^b Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertriglicerydemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha ^{a,d} Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik ^{c,d}	Wysypka ^a	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi Zwiększona aktywność ALAT ^b Zwiększona aktywność AspAT ^b Zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
^a Przedstawione jako termin zgrupowany ^b W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania dla zapalenia oskrzeli, hipercholesterolemii, hiperlipidemii, zwiększenia aktywności ALAT i AspAT była określana jako niezbyt często.			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
^c W badaniach dotyczących chorób reumatologicznych częstość występowania dla trądziku była określana jako często i dla pokrzywki jako niezbyt często. ^d W badaniach dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego częstość występowania dla trądziku była określana jako często; ból brzucha był mniej częsty w przypadku upadacytynibu niż placebo. ^e Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zakażenia

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

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

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

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

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

Zwiększone stężenie lipidów

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

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

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

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

Neutropenia

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

Spondyloartropatia osiowa

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

Atopowe zapalenie skóry

Zakażenia

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 39% i 43% w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 98,5 i 109,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania ciężkiego zakażenia w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,8% i 0,4% w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 2,3 i 2,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych, wszystkie zgłaszane zakażenia oportunistyczne (z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca) były wypryskiem opryszczkowym. W grupach pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg i 30 mg częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresie 16 tygodni wynosiła odpowiednio 0,7% i 0,8% w porównaniu z 0,4% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania wyprysku opryszczkowego w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 1,6 i 1,8 zdarzenia na 100 pacjento-lat. Zgłoszono jeden przypadek kandydozy przełyku w związku ze stosowaniem upadacytynibu w dawce 30 mg.

Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,5 i 5,2 zdarzenia na 100 pacjento-lat. W większości przypadków półpaśiec obejmował jeden dermatom i nie miał ciężkiego przebiegu.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

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

Niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano po 16. tygodniu w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

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

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania zakażeń w ciągu 8 tygodni w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła odpowiednio 20,7% i 17,5%. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 38,4% i 40,6% w porównaniu z 37,6% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 73,8 oraz 82,6 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 8 tygodni zarówno w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo wynosiła 1,3%. Po 8-tygodniowym przedłużonym leczeniu upadacytynibem w dawce 45 mg nie obserwowano dodatkowych ciężkich zakażeń. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego częstość występowania ciężkich zakażeń w ciągu 52 tygodni w grupach otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 3,2% i 2,4% w porównaniu z 3,3% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania ciężkich zakażeń w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,1 oraz 3,9 zdarzenia na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas faz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego było zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

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

W kontrolowanych placebo badaniach leczenia indukcyjnego w ciągu 8 tygodni częstość występowania pólpaśca w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 45 mg wynosiła 0,6% oraz 0% w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania pólpaśca wynosiła 3,9% w trakcie 16-tygodniowego leczenia upadacytynibem w dawce 45 mg. W kontrolowanym placebo badaniu leczenia podtrzymującego przez 52 tygodnie częstość występowania pólpaśca w grupach

otrzymujących upadacytynib w dawkach 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 4,4% i 4,0% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo. Długookresowa częstość występowania półpaśca w grupach otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg i 30 mg wynosiła odpowiednio 5,7 oraz 6,3 zdarzenia na 100 pacjento-lat.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44

Mechanizm działania

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

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

(w tym IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN- γ), które przekazują sygnały poprzez szlak JAK1. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN- γ) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patogenezie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Limfocyty

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

Wysokoczulłe białko C-reaktywne (hsCRP)

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

Badanie szczepionki

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu 15 mg raz na dobę oceniano w pięciu randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, spełniających kryteria klasyfikacji ACR/EULAR z 2010 r. (patrz Tabela 4). W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci w wieku 18 lat lub starsi. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej 6 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów oraz rozpoznanie układowego zapalenia na podstawie zwiększenia stężenia hsCRP. Cztery badania obejmowały kontynuację leczenia do 5 lat, a jedno badanie (SELECT-COMPARE) obejmowało kontynuację leczenia do 10 lat.

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

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

Tabela 4 Podsumowanie badań klinicznych

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

SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	- Upadacytynib 15 mg - Upadacytynib 30 mg - Placebo Pacjenci przyjmowali jednocześnie csDMARDs	- Pierwszorzędowy punkt końcowy: niska aktywność choroby (DAS28-CRP) w 12. tygodniu - ACR20 - Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) - SP-36 PCS
---------------	------------------------------	---	---

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

^a Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX lub otrzymali nie więcej niż trzy tygodniowe dawki MTX
^b Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na MTX
^c Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na csDMARDs; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów), jeśli ekspozycja była ograniczona (<3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku
^d Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie MTX; pacjenci z uprzednią ekspozycją na nie więcej niż jeden bDMARD (z wyjątkiem adalimumabu) kwalifikowali się do udziału w badaniu (do 20% całkowitej liczby pacjentów w badaniu), jeśli ekspozycja była ograniczona (<3 miesiące) lub musieli przerwać przyjmowanie bDMARD z powodu nietolerowania leku
^e Pacjenci, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub go nie tolerowali

Odpowiedź kliniczna

Remisja i niska aktywność choroby

W badaniach klinicznych istotnie większe odsetki pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągały zarówno niską aktywność choroby (DAS28-CRP $\leq 3,2$), jak i remisję kliniczną (DAS28-CRP $< 2,6$) w porównaniu z otrzymującymi placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 5). W porównaniu ze stosowaniem adalimumabu, osiągnięto istotnie wyższe wskaźniki niskiej aktywności choroby w 12. tygodniu w badaniu SELECT-COMPARE. Ogółem, odsetki zarówno niskiej aktywności choroby, jak i remisji klinicznej były spójne w populacjach pacjentów otrzymujących MTX lub nie. Po 3 latach, 297/651 (45,6%) i 111/327 (33,9%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub adalimumabem w badaniu SELECT COMPARE oraz 216/317 (68,1%) i 149/315 (47,3%) pacjentów pozostawało w pierwotnie randomizowanym leczeniu odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg lub MTX w monoterapii w badaniu SELECT-EARLY. Wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu, niska aktywność choroby i remisja kliniczna utrzymywały się przez 3 lata.

Odpowiedź ACR

We wszystkich badaniach więcej pacjentów leczonych upadacytynibem 15 mg osiągnęło odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach w porównaniu do otrzymujących placebo, MTX lub adalimumab (Tabela 5). Czas do rozpoczęcia skutecznego działania mierzonego tymi parametrami był krótki, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu dla ACR20. Zaobserwowano stałe i stabilne odsetki odpowiedzi (z leczeniem MTX lub bez), a odpowiedzi ACR20/50/70 utrzymywały się przez 3 lata wśród pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu.

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

Tabela 5 Odpowiedź i remisja

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

CDAI ≤10 (% pacjentów)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

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

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^b SELECT-MONOTHERAPY
^c SELECT-EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX
^f kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. placebo lub MTX
^g nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX
^h nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. adalimumab
ⁱ nominalna wartość $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. adalimumab
^j nominalna wartość $p \leq 0,05$ upadacytynib vs. adalimumab
^k nominalna wartość $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. placebo lub MTX
^l nominalna wartość $p \leq 0,05$ upadacytynib vs. MTX

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

Odpowiedź radiologiczna

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

Leczenie upadacytynibem 15 mg skutkowało istotnie większym zahamowaniem postępu strukturalnego uszkodzenia stawów w porównaniu z placebo, gdy stosowano w skojarzeniu MTX w badaniu SELECT-COMPARE oraz w monoterapii w porównaniu z MTX w badaniu SELECT-EARLY (Tabela 6). Analizy skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS ≤ 0) był istotnie wyższy w grupach otrzymujących upadacytynib 15 mg w obydwu badaniach. Zahamowanie postępu strukturalnego uszkodzenia stawów utrzymywało się do 96. tygodnia w obu badaniach u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg (na podstawie dostępnych wyników od 327 pacjentów z badania SELECT-COMPARE i 238 pacjentów z badania SELECT-EARLY).

Tabela 6 Zmiany w badaniu radiologicznym

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

Badanie	SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
Tydzień 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Skróty: ADA = adalimumab; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. <i>inadequate responder</i>); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacytynib ^a Wszystkie dane z 48. tygodnia, dotyczące placebo uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej ^b SELECT-EARLY ^c SELECT-COMPARE ^d Brak postępu choroby definiowany jako zmiana wyniku mTSS ≤ 0 ^e nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX ^f kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. placebo lub MTX ^g kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX					

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

Leczenie upadacytynibem 15 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs, skutkowało istotnie większą mierzoną za pomocą HAQ-DI poprawą w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu z komparatorami (patrz Tabela 7). Poprawa HAQ-DI utrzymywała się przez 3 lata u pacjentów, którzy pozostali w pierwotnie przydzielonym leczeniu upadacytynibem w dawce 15 mg na podstawie dostępnych wyników z badań SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY.

Tabela 7 Średnia zmiana w HAQ-DI^{a,b} od rozpoczęcia badania

Badanie	SELECT EARLY Uprzednio nieleczeni MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Punktacja wyjściowa, średnia	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Tydzień 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Tydzień 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		
Skróty: ADA = adalimumab; HAQ-DI = kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności (ang. <i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>); IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ang. <i>inadequate responder</i>); MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacytynib ^a Wykazane dane to średnie wartości ^b „Kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności”: 0=najlepsza ocena, 3=najgorsza ocena; 20 pytań; 8 kategorii: ubieranie się i dbanie o siebie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, dosięganie przedmiotów, chwytanie oraz aktywności. ^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND ^d SELECT-MONOTHERAPY ^e SELECT-EARLY ^f SELECT-COMPARE ^g kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX ^h nominalna wartość $p \leq 0,001$ upadacytynib vs. placebo lub MTX ⁱ nominalna wartość $p \leq 0,01$ upadacytynib vs. adalimumab											

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

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

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

Odpowiedź kliniczna

W obu badaniach w 12 tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ACR20 w porównaniu z placebo (Tabela 8). Czas do rozpoczęcia skutecznego działania mierzonego tymi parametrami był krótki, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 2. tygodniu dla ACR20.

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

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

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

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

Tabela 8 Odpowiedź kliniczna w badaniach SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

Badanie	SELECT-PsA 1 niebiologiczne DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Różnica względem placebo (95% CI)	35 (28; 41) ^{d, e}		-	33 (24; 42) ^{d, e}	
Tydzień 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Tydzień 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Tydzień 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Tydzień 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Tydzień 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
Tydzień 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MDA, % pacjentów (95% CI)					
Tydzień 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Tydzień 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
Tydzień 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych (LEI = 0), % pacjentów (95% CI)^a					
Tydzień 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
Tydzień 24	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Tydzień 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Ustąpienie zapalenia palców (LDI = 0), % pacjentów (95% CI)^b					
Tydzień 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Tydzień 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Tydzień 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, % pacjentów (95% CI)^c					
Tydzień 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
Tydzień 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Tydzień 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, % pacjentów (95% CI)^c					
Tydzień 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Tydzień 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Tydzień 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
Skróty: ACR20 (lub 50 lub 70) = poprawa o $\geq 20\%$ (lub $\geq 50\%$ lub $\geq 70\%$) wg <i>American College of Rheumatology</i> ; ADA = adalimumab; bDMARD = biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby; IR = niewystarczająca odpowiedź na leczenie; MDA = minimalna aktywność choroby; PASI 75					

(lub 90) = poprawa o $\geq 75\%$ (lub $\geq 90\%$) wskaźnika powierzchni i nasilenia zmian łuszczykowych; PBO = placebo; UPA= upadacytynib

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

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

^b U pacjentów z zapaleniem palców na etapie wyjściowym (w przypadku badania SELECT-PsA 1 odpowiednio n = 126, 136 i 127 oraz w przypadku badania SELECT-PsA 2 odpowiednio n = 64 i 55)

^c U pacjentów z łuszczyką zajmującą $\geq 3\%$ powierzchni ciała na etapie wyjściowym (w przypadku badania SELECT-PsA 1 odpowiednio n = 211, 214 i 211 oraz w przypadku badania SELECT-PsA 2 odpowiednio n = 131 i 130)

^d Pierwszorzędowy punkt końcowy

^e Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. placebo

^f Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. adalimumab (test równoważności)

Odpowiedź radiologiczna

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

W 24 tygodniu leczenie upadacytynibem w dawce 15 mg skutkowało statystycznie istotnie większym zahamowaniem postępu uszkodzeń strukturalnych stawów w porównaniu z placebo (Tabela 9). Wyniki w skali oceny nadżerek i skali oceny zwężenia szpar stawowych były zgodne z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono postępu choroby w badaniu radiologicznym (zmiana mTSS $\leq 0,5$), był w 24 tygodniu wyższy w grupie otrzymującej upadacytynib w dawce 15 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Tabela 9 Zmiany widoczne w badaniu radiologicznym – badanie SELECT-PsA 1

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

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

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniono na podstawie kwestionariusza SF-36v2. W obu badaniach w 12 tygodniu u pacjentów otrzymujących upadacytynib w dawce 15 mg wystąpiła statystycznie istotnie większa poprawa łącznego wyniku składowych dotyczących zdrowia fizycznego względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawę względem wartości wyjściowej utrzymano do 56 tygodnia w obu badaniach.

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

W badaniach SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2 na etapie wyjściowym zgłoszono występowanie postaci osiowej łuszczykowego zapalenia stawów odpowiednio u 31% i 34% pacjentów.

W 24 tygodniu u pacjentów z postacią osiową łuszczykowego zapalenia stawów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wystąpiła poprawa wskaźnika aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. Poprawę względem wartości wyjściowej utrzymano do 56 tygodnia w obu badaniach.

Spondyloartropatia osiowa

Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa

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

odpowieź na poziomie 40% wg kryteriów Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*, ASAS40). W badaniu możliwa była kontynuacja leczenia przez okres do 2 lat. Jak dotąd dostępne i przedstawione są jedynie dane dotyczące skuteczności do tygodnia 14.

Odpowiedź kliniczna

W badaniu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z placebo w tygodniu 14 (Tabela 10). Liczbową różnicę między leczonymi grupami zaobserwowano we wszystkich punktach czasowych od tygodnia 2 do tygodnia 14.

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

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

Tabela 10. Odpowiedź kliniczna w badaniu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

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

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

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

^b Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. placebo

^c Kontrolowane na wielokrotność $p < 0,01$, upadacytynib vs. placebo

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki związane ze stanem zdrowia

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

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

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

Obiektywny pomiar stanu zapalnego

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

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

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

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

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

Odpowiedź kliniczna

W obu badaniach w 14 tygodniu znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg uzyskał odpowiedź ASAS40 w porównaniu z placebo (Tabela 11). Liczbową różnicę między leczonymi grupami zaobserwowano od 2 tygodnia w badaniu SELECT-AXIS 1 i od 4 tygodnia w badaniu SELECT-AXIS 2 (AS) w przypadku ASAS40.

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

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

Tabela 11 Odpowiedź kliniczna

Badanie	SELECT-AXIS 1 Uprzednio nieleczeni bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Leczona grupa	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % pacjentów (95% CI) ^{a,b}				
Tydzień 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Różnica względem placebo (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % pacjentów (95% CI) ^a				
Tydzień 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^e	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
Częściowa remisja wg ASAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Zmiana wyniku w skali ASDAS-CRP względem wartości wyjściowej (95% CI)				
Tydzień 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^c	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
Choroba nieaktywna wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
Niska aktywność choroby wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				
Tydzień 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
Znaczna poprawa wg skali ASDAS, % pacjentów (95% CI)				

Tydzień 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^e
^a Odpowiedź ASAS20 (ASAS40) definiowana jest jako poprawa o $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) i bezwzględna poprawa względem wartości wyjściowej o ≥ 1 (≥ 2) jednostkę(-i) (zakres 0–10) w ≥ 3 z 4 kryteriów (ogólna ocena dokonywana przez pacjenta, łączny wynik oceny bólu pleców, stan czynnościowy i stan zapalny), bez pogorszenia w zakresie ewentualnego pozostałego kryterium (definiowane jako pogorszenie o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w przypadku odpowiedzi ASAS20 lub o > 0 jednostek w przypadku odpowiedzi ASAS40). ^b Pierwszorzędowy punkt końcowy ^c Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,001$, upadacytynib vs. placebo ^d Kontrolowane na wielokrotność $p \leq 0,01$, upadacytynib vs. placebo ^e Porównanie bez kontroli na wielokrotność ^f Analiza post-hoc w badaniu SELECT-AXIS 1, bez kontroli na wielokrotność W przypadku binarnych punktów końcowych wyniki w 14 tygodniu uzyskano na podstawie analizy przeprowadzonej metodą imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (SELECT-AXIS 1) oraz imputacji u osób, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, w połączeniu z imputacją wielokrotną (SELECT-AXIS 2 [AS]). W przypadku ciągłych punktów końcowych wyniki w 14 tygodniu uzyskano na podstawie zmiany średniej najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej z wykorzystaniem modeli mieszanych dla analizy wielokrotnych pomiarów.				

W badaniu SELECT-AXIS 1 skuteczność utrzymywała się przez 2 lata według oceny za pomocą punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 11.

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i rezultaty związane ze zdrowiem

W obu badaniach w 14 tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg wykazano znaczną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego na podstawie oceny zmiany wskaźnika funkcjonalnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo. W badaniu SELECT-AXIS 1 poprawa pod względem BASFI utrzymywała się przez 2 lata.

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

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

Zapalenie przyczepów ścięgniastych

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

Ruchomość kręgosłupa

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

Obiektywny pomiar stanu zapalnego

Objawy stanu zapalnego oceniono metodą rezonansu magnetycznego i wyrażano jako zmianę wskaźnika SPARCC dla kręgosłupa względem wartości wyjściowej. W obu badaniach w 14 tygodniu u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg stwierdzono istotną poprawę w zakresie objawów stanu zapalnego w obrębie kręgosłupa w porównaniu z placebo. W badaniu SELECT-AXIS 1 poprawa stanu zapalnego oceniana za pomocą RM utrzymywała się przez 2 lata.

Atopowe zapalenie skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 i AD UP) z udziałem łącznie 2584 pacjentów (w wieku 12 lat i starszych). Upadacytynib oceniano u 344 młodych i 2240 dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które nie jest wystarczająco kontrolowane lekami do podawania miejscowego. Na początku leczenia u pacjentów musiały zostać spełnione wszystkie następujące warunki: wynik globalnej oceny badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*, vIGA-AD) ≥ 3 w ogólnej ocenie AZS (rumień, stwardnienie/grudkowacenie i ścżenie/strupy) w skali wzrastającego nasilenia od 0 do 4, wskaźnik oceny rozległości i nasilenia wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 (wynik złożony oceniający rozległość i nasilenie rumienia, obrzęku/grudkowacenia, zadrapań i liszajowacenia w 4 różnych miejscach na ciele), minimalne zajęcie powierzchni ciała (BSA) $\geq 10\%$ i średnia tygodniowa wartość w numerycznej skali oceny (ang. *Numerical Rating Scale*, NRS) nasilenia świądu ≥ 4 .

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

U znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg uzyskano wynik w skali vIGA-AD wynoszący 0 lub 1, EASI 75 lub poprawę o ≥ 4 punkty w skali NRS nasilenia świądu w 16. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Uzyskano również szybką poprawę w zakresie ustępowania zmian skórnych i świądu (patrz Tabela 12).

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

Tabela 12 Wyniki skuteczności upadacytynibu

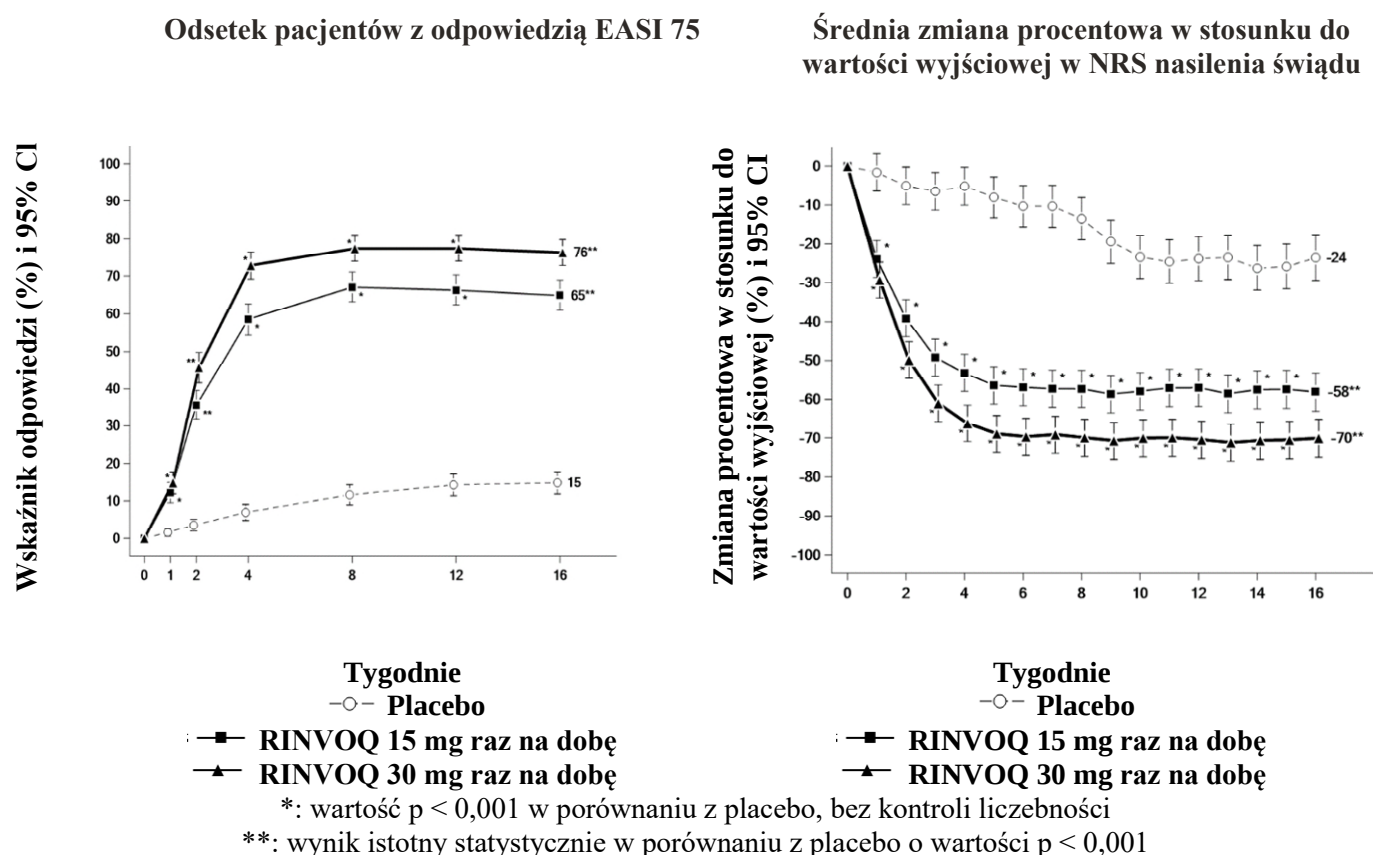
Badanie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grupa leczenia	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Liczba zrandomizowanych uczestników	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Punkty końcowe w 16. tygodniu, % pacjentów z odpowiedzią (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
NRS nasilenia świądu ^c (poprawa ≥ 4 punkty)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Punkty końcowe wczesnego stadium, % pacjentów z odpowiedzią (95% CI)									
EASI 75 ^a (2. tydzień)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
NRS nasilenia świądu (poprawa ≥ 4 punkty w 1. tygodniu) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi. Liczba i odsetek uczestników, którzy zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi EASI 75 i vIGA-AD 0/1 w 16. tygodniu z powodu zastosowania terapii ratunkowej odpowiednio w grupach otrzymujących placebo, upadacytynib w dawce 15 mg i upadacytynib w dawce 30 mg, były 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) w badaniu MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) w badaniu MEASURE UP 2 i 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) w badaniu AD UP. ^a W oparciu o liczbę zrandomizowanych uczestników ^b Pacjent z odpowiedzią był definiowany jako pacjent z wynikiem w skali vIGA-AD 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) z redukcją ≥ 2 punkty w skali porządkowej 0–4 ^c Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu ≥ 4 na początku badania)									

^d Wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości $p < 0,001$

^e Wartość $p < 0,001$ w porównaniu z placebo, bez kontroli liczebności

^f Poprawa istotna statystycznie w porównaniu z placebo była obserwowana już 1. dnia po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem w dawce 30 mg i 2. dnia po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem w dawce 15 mg w badaniach MEASURE UP 1 i 2

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



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

Wyniki w 16. tygodniu utrzymywały się do 52. tygodnia u pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg lub 30 mg.

Jakość życia / wyniki zgłaszane przez pacjentów

Tabela 13 Wyniki zgłoszone przez pacjentów leczonych upadacytynibem w 16. tygodniu

Badanie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupa leczenia						
Liczba zrandomizowanych uczestników	281	281	285	278	276	282
% pacjentów z odpowiedzią (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain (poprawa ≥ 4 punkty) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS Sleep (poprawa ≥ 12 punktów) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4	30 ^e	41 ^e	5	24 ^e	38 ^e

	(2,7)	(25,36)	(35,47)	(2,7)	(19,29)	(32,44)
HADS lęku < 8 i HADS depresji < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)

Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia; HADS = Szpitalna skala lęku i depresji

Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi.

Podane wartości progowe odpowiadają minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) i były wykorzystywane do określenia odpowiedzi.

^a Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem NRS nasilenia świądu > MCID na początku badania).

^b ADerm-IS Sleep ocenia trudności w zasypianiu, wpływ na sen oraz budzenie się w nocy z powodu AZS.

^c Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem DLQI > 1 na początku badania).

^d Wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci z wynikiem w skali HADS lęku ≥ 8 na początku badania lub HADS depresji ≥ 8 na początku badania).

^e Wynik istotny statystycznie w porównaniu z placebo o wartości $p < 0,001$.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacytynibu oceniano w trzech wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy III: dwa powtórzone badania leczenia indukcyjnego UC-1 (U-ACHIEVE Induction) oraz UC-2 (U-ACCOMPLISH) i badanie leczenia podtrzymującego UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

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

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

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna według aMS w tygodniu 8. Tabela 14 przedstawia pierwszorzędowne i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym odpowiedź kliniczną, gojenie śluzówki, gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym oraz głębokie gojenie śluzówki.

Tabela 14 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w tygodniu 8 w badaniach leczenia indukcyjnego UC-1 i UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Punkt końcowy	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Różnica leczenia (95% CI)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Różnica leczenia (95% CI)
Remisja kliniczna^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Odpowiedź kliniczna^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Gojenie śluzówki^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Gojenie śluzówki w badaniu histologiczno- endoskopowym^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Głębokie gojenie śluzówki^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%
Skróty: PBO = placebo; UPA= upadacytynib; aMS = system punktacji Mayo (z wyłączeniem Globalnej oceny przez lekarza) od 0 do 9, składającej się z trzech skal podrzędnych, z których						

każda miała wartość od 0 (stan prawidłowy) do 3 (najcięższy): skala podrzędna częstości oddawania kału (ang. *stool frequency subscore*, SFS), skala podrzędna oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralnie recenzowana skala podrzędna endoskopii (ang. *endoscopy subscore*, ES).

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

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

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

^b Według aMS: zmniejszenie o ≥ 2 punkty oraz $\geq 30\%$ od wartości wyjściowej i zmniejszenie RBS ≥ 1 od wartości wyjściowej lub bezwzględna wartość RBS ≤ 1 .

^c ES ≤ 1 bez kruchości

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

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

Aktywność i objawy choroby

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

Przedłużone leczenie indukcyjne

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

Badanie leczenia podtrzymującego (UC-3)

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna zgodnie z aMS w tygodniu 52.

Tabela 15 przedstawia kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, w tym utrzymywanie się remisji klinicznej, remisję kliniczną bez kortykosteroidów, gojenie śluzówki, gojenie śluzówki w badaniu histologiczno-endoskopowym oraz głębokie gojenie śluzówki.

Tabela 15 Odsetek pacjentów spełniających pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w tygodniu 52 w badaniu leczenia podtrzymującego UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Różnica leczenia 15 mg vs. PBO (95% CI)	Różnica leczenia 30 mg vs. PBO (95% CI)
Remisja kliniczna^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Utrzymywanie się remisji klinicznej^b	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Gojenie śluzówki^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Gojenie śluzówki w badaniu histologiczno- endoskopowym^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Głębokie gojenie śluzówki^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%

Bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego [†]	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%
--	------	-------	-------	-------	-------

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

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

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

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

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

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

^d ES ≤ 1 bez kruchości

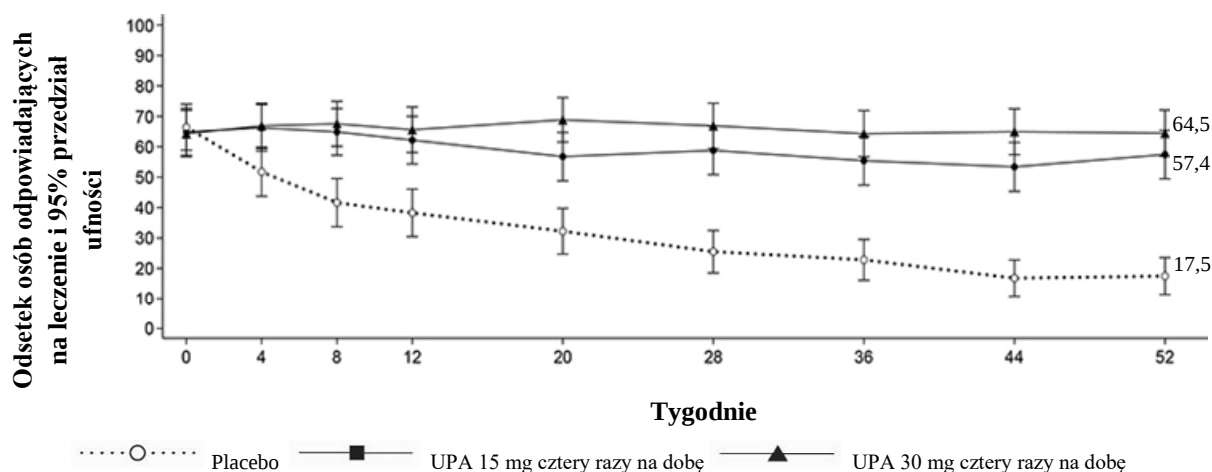
^e ES ≤ 1 bez kruchości i punktacja Geboes $\leq 3,1$ (wskazująca naciek neutrofilowy w $< 5\%$ krypt, brak niszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej).

^f ES = 0, punktacja Geboes < 2 (wskazująca brak neutrofilów w kryptach lub blaszce podstawnej i brak zwiększenia liczby eozynofiliów, brak niszczenia krypt oraz brak wżerek, owrzodzeń oraz tkanki ziarninowej).

Objawy choroby

Remisję kliniczną według paMS, definiowaną jako SFS ≤ 1 i RBS = 0 osiągnęło w czasie do tygodnia 52 więcej pacjentów leczonych zarówno upadacytynibem w dawce 15 mg, jak i 30 mg raz na dobę w porównaniu z placebo (Rycina 2).

Rycina 2 Odsetek pacjentów z remisją kliniczną według częściowo dostosowanej punktacji Mayo w czasie w badaniu leczenia podtrzymującego UC-3



Ocena endoskopowa

Remisja w badaniu endoskopowym (normalizacja wyglądu śluzówki w badaniu endoskopowym) została zdefiniowana jako wartość ES równa 0. W tygodniu 8 znacznie większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 45 mg raz na dobę w porównaniu z placebo osiągnął remisję w badaniu endoskopowym (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). W badaniu UC-3 znacząco większy odsetek pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę

w porównaniu z placebo osiągnął remisję w badaniu endoskopowym w tygodniu 52 (24,2% i 25,9% vs. 5,6%). Utrzymywanie się gojenia śluzówki w tygodniu 52 ($ES \leq 1$ bez kruchości) obserwowano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych upadacytynibem w dawce 15 mg i 30 mg raz na dobę w porównaniu z placebo (61,6% i 69,5% vs. 19,2%) wśród pacjentów, którzy osiągnęli gojenie śluzówki na koniec leczenia indukcyjnego.

Jakość życia

Pacjenci leczeni upadacytynibem w porównaniu z placebo wykazywali znacząco większą i istotną klinicznie poprawę pod względem związanej ze zdrowiem jakości życia mierzonej za pomocą punktacji całkowitej kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ). Poprawę zaobserwowano we wszystkich 4 punktacjach domen: objawy układowe (w tym zmęczenie), funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne i objawy jelita grubego (w tym ból brzucha i pilna potrzeba oddania kału). Zmiany punktacji całkowitej kwestionariusza IBDQ w tygodniu 8 od wartości wyjściowej upadacytynibu w dawce 45 mg raz na dobę w porównaniu z placebo wynosiły odpowiednio 55,3 oraz 21,7 w badaniu UC-1 oraz 52,2 i 21,1 w badaniu UC-2. Zmiany całkowitej punktacji IBDQ w tygodniu 52 od wartości wyjściowej wynosiły 49,2, 58,9 i 17,9 u pacjentów leczonych odpowiednio upadacytynibem w dawce 15 mg, 30 mg i placebo.

Dzieci i młodzież

Łącznie zrandomizowano 344 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trzech badaniach III fazy do otrzymywania upadacytynibu w dawce 15 mg (N=114) lub 30 mg (N=114), lub odpowiedniego placebo (N=116), stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami do podawania miejscowego. Skuteczność była zgodna między młodzieżą a dorosłymi. Profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych, z zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania niektórych działań niepożądanych, w tym neutropenii i półpaśca. W przypadku obu dawek częstość występowania neutropenii była nieznacznie zwiększona u młodzieży w porównaniu z dorosłymi. Częstość występowania półpaśca u młodzieży w przypadku dawki 30 mg była porównywalna do częstości występowania u dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczności upadacytynibu w dawce 30 mg u młodzieży są nadal badane.

Tabela 16 Wyniki skuteczności upadacytynibu u młodzieży w 16. tygodniu

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

Skróty: UPA= upadacytynib (RINVOQ); PBO = placebo

Uczestnicy, u których zastosowano leki ratunkowe lub w przypadku których brakowało danych, zostali uznani za pacjentów z brakiem odpowiedzi.

^a W oparciu o liczbę zrandomizowanych uczestników

^b Pacjent z odpowiedzią był definiowany jako pacjent z wynikiem w skali vIGA-AD 0 lub 1 („czysta skóra” lub „prawie czysta skóra”) z redukcją ≥ 2 punkty w skali porządkowej 0-4.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Upadacytynib wiąże się z białkami osocza w 52%. Upadacytynib przechodzi w podobnych ilościach do osocza i komórkowych komponentów krwi, na co wskazuje stosunek stężenia we krwi i w osoczu wynoszący 1.0.

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki [^{14}C] upadacytynibu w postaci roztworu o natychmiastowym uwalnianiu, upadacytynib był wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem (24%) i kałem (38%). Około 34% dawki upadacytynibu było wydalone w postaci metabolitów. Średni okres półtrwania upadacytynibu w fazie końcowej eliminacji wynosił od 9 do 14 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wartość AUC upadacytynibu była wyższa o 18%, 33% i 44% u osób z odpowiednio łagodnym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 60 do 89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanym (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 30 do 59 ml/min/1,73 m²) i ciężkim (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej 15 do 29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Wartość C_{max} upadacytynibu była podobna u osób z prawidłową czynnością nerek i zaburzeniami czynności nerek. Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Upadacytynib, przy ekspozycji (na podstawie AUC) około 4 i 10 razy większej niż dawka kliniczna wynosząca 15 mg, 2 i 5 razy większej niż dawka kliniczna wynosząca 30 mg oraz 1,6 i 4 razy większej niż dawka kliniczna 45 mg odpowiednio u samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley, nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym dwa lata badaniu rakotwórczości u szczurów szczepu Sprague-Dawley. Upadacytynib nie wykazywał działania rakotwórczego w trwającym 26 tygodni badaniu rakotwórczości na transgenicznym myszach CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

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

Upadacytynib nie wpływał na płodność u samców lub samic szczurów przy ekspozycji na podstawie AUC do około 16 i 31 razy większej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wynosząca 45 mg odpowiednio u samców i samic w badaniu płodności i rozwoju we wczesnym okresie embrionalnym. Zależną od dawki zwiększoną resorpcję płodów związaną z utratą zarodka po zagnieżdżeniu w tym badaniu płodności u szczurów przypisywano wpływowi upadacytynibu na rozwój/działaniu teratogennemu. Nie zaobserwowano działań niepożądanych przy ekspozycji poniżej ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC). Utratę zarodka po zagnieżdżeniu obserwowano przy ekspozycji 8 razy większej niż ekspozycja kliniczna przy MRHD wynoszącej 45 mg (na podstawie AUC).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego u zwierząt upadacytynib miał działanie teratogenne zarówno u szczurów jak i królików. Upadacytynib powodował nasilenie wad rozwojowych układu kostnego u szczurów po 1,6, 0,8 i 0,6 razy ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) odpowiednio po dawkach 15, 30 i 45 mg (MRHD). U królików obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego po 15, 7,6 i 5,6-krotności ekspozycji klinicznej odpowiednio po dawkach 15, 30 i 45 mg (na podstawie AUC).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Mannitol
Kwas winowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach: 2 lata

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w butelkach: 3 lata

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach: 2 lata

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu w butelkach: 3 lata

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

RINVOQ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Butelki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i nakrętką z polipropylenu w pudełku zawierającym 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Wielkość opakowania: 1 butelka (30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) lub 3 butelki (90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

RINVOQ 30 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Butelki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i nakrętką z polipropylenu w pudełku zawierającym 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Wielkość opakowania: 1 butelka (30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) lub 3 butelki (90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

RINVOQ 45 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2022

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