

abbvie

RINVOQ[®]
(upadacitinibe)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

15 mg

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RINVOQ®
upadacitinibe

APRESENTAÇÃO:

RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

upadacitinibe.....15 mg

(equivalente a 15,40 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite Reumatoide

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD).

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras drogas antirreumáticas sintéticas convencionais modificadoras do curso da doença (csDMARDs).

Artrite Psoriásica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD).

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) não biológicas.

Espondilite Anquilosante

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, que não responderam adequadamente à terapia convencional.

Espondiloartrite axial não radiográfica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação.

Dermatite Atópica

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com idade maior ou igual a 12 anos (adolescentes) com dermatite atópica moderada a grave que são candidatos à terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite Reumatoide

A eficácia e segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia foram avaliadas em cinco estudos de Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e que atendiam aos critérios de classificação ACR/EULAR 2010 (vide Tabela 1). Eram elegíveis a participar pacientes com idade a partir de 18 anos. A presença de no mínimo 6 articulações dolorosas e 6 articulações edemaciadas e evidência de inflamação sistêmica com base na elevação da proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR) foram exigidas na visita basal. Quatro estudos incluíram extensões a longo prazo por até 5 anos e um estudo (SELECT-COMPARE) incluiu uma extensão a longo prazo por até 10 anos.

Tabela 1. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
SELECT- EARLY	Não tratados anteriormente com MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • MTX Monoterapia	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica (DAS28-PCR <2,6) na Semana 24 Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤3,2) na Semana 12 • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 • ACR50 na Semana 12 • Progressão radiográfica (ΔmTSS) na Semana 24 • SF-36 PCS
SELECT- MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • MTX Monoterapia	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤3,2) na Semana 14 Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica (DAS 28-PCR <2,6) na Semana 14 • ACR20 na Semana 14 • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 14 • SF-36 PCS • Rigidez matinal
SELECT- NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • Placebo Em terapia de base com csDMARDs	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤3,2) na Semana 12 Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica (DAS28-PCR <2,6) na Semana 12 • ACR20 na Semana 12

			<ul style="list-style-type: none"> • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 • SF-36 PCS • Rigidez matinal • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • Placebo • adalimumabe 40 mg <p>Com terapia de base com MTX</p>	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica (DAS28-PCR <2,6) na Semana 12
			Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR \leq3,2) na Semana 12 • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR \leq3,2) vs adalimumabe na Semana 12 • ACR20 na Semana 12 • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 • Progressão radiográfica (ΔmTSS) na Semana 26 • SF-36 PCS • Rigidez matinal • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • Placebo <p>Em terapia de base com csDMARDs</p>	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • Baixa atividade da doença (DAS28-PCR \leq3,2) na Semana 12
			Principal desfecho secundário: <ul style="list-style-type: none"> • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 • ACR20 na Semana 12 • SF-36PCS

Abreviações: ACR20 (ou 50) = melhora de \geq 20% (ou \geq 50%) no American College of Rheumatology, bDMARD = droga antirreumática biológica modificadora do curso da doença; CR = Resposta clínica, PCR = Proteína C-reativa, DAS28 = Índice de atividade da doença em 28 articulações, mTSS = Índice total de Sharp modificado, csDMARD = droga antirreumática modificadora do curso da doença convencional sintética, HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de Incapacidade, IR = respondedor inadequado, MTX = metotrexato, SF-36= versão curta do questionário de coleta de dados de saúde – resumo do componente físico, FACIT-F= escala de avaliação funcional de terapia de doença crônica - fadiga

^aPacientes não haviam sido tratados anteriormente com MTX ou receberam não mais que 3 doses semanais de MTX

^bPacientes que apresentaram resposta inadequada a MTX

^c Pacientes com resposta inadequada a csDMARDs; pacientes com exposição anterior a no máximo uma bDMARD foram elegíveis (até 20% do número total de pacientes), caso tivessem exposição limitada (< 3 meses) ou tivessem que descontinuar a bDMARD devido à intolerância

^d Pacientes com resposta inadequada a MTX; pacientes com exposição anterior a no máximo uma bDMARD (exceto adalimumabe) foram elegíveis (até 20% do número total de pacientes em estudo) caso tivessem exposição limitada (< 3 meses) ou tivessem que descontinuar a bDMARD devido à intolerância

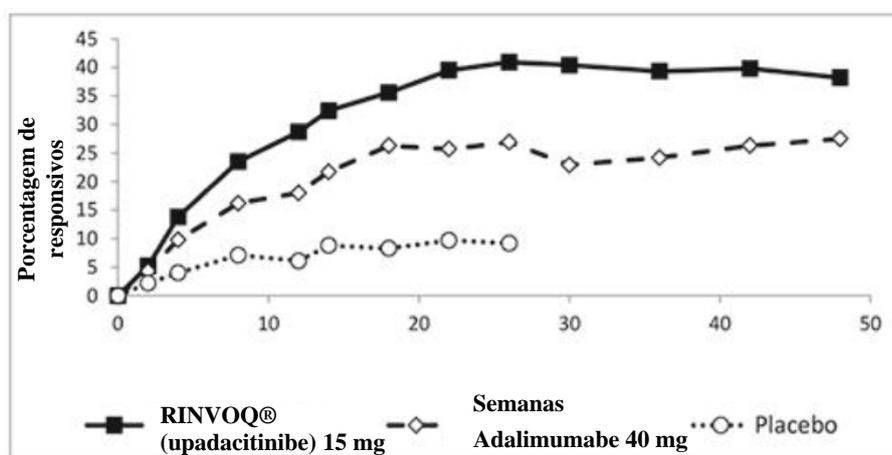
^e Pacientes com resposta inadequada ou intolerância a no mínimo uma bDMARD

Resposta Clínica

Remissão e baixa atividade da doença

Em todos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiu tanto baixa atividade da doença (DAS28-PCR $\leq 3,2$) como remissão clínica (DAS28-PCR $< 2,6$) em comparação ao placebo, MTX ou adalimumabe (Tabela 2). Em comparação a adalimumabe, foram atingidas respostas significativamente maiores logo na Semana 8 e mantidas até a Semana 48 (Figura 1). Também foram observadas respostas significativamente maiores para outros resultados de atividade da doença, incluindo CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$ e remissão Booleana. De modo geral, a baixa atividade da doença e as taxas de remissão clínica foram consistentes entre as populações de pacientes com ou sem MTX, e foram mantidos por 3 anos com base nos resultados de estudos de extensão de longo prazo disponíveis.

Figura 1. Remissão Clínica (DAS28-PCR) ao longo do tempo no estudo SELECT-COMPARE



Resposta ACR

Em todos os estudos, mais pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiram significativamente respostas ACR20, ACR50 e ACR70 na semana 12 em comparação ao placebo ou MTX, exceto para ACR70 no estudo SELECT-BEYOND (Tabela 2, Figura 2). O tempo até o início da eficácia foi rápido nas diferentes medidas, com respostas significativamente mais elevadas observadas logo na semana 1 para ACR20. Foram observadas taxas de resposta duradouras (com ou sem MTX), com respostas ACR20/50/70 mantidas durante 3 anos com base nos resultados de estudos de extensão de longo prazo disponíveis.

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em melhoras significativas nos componentes individuais do ACR, incluindo contagens de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliações globais do paciente e do médico, HAQ-DI, avaliação de dor e hsPCR, em comparação com placebo ou à monoterapia com MTX (Tabela 3).

No estudo SELECT-COMPARE, uma proporção significativamente mais elevada de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiu ACR20/50/70 nas Semanas 12 até semana 48 em comparação ao adalimumabe. Além disso, foram observadas maiores melhorias nos componentes individuais do ACR (Tabela 3).

Figura 2. Porcentagem de pacientes que atingiram ACR20 no estudo SELECT-COMPARE

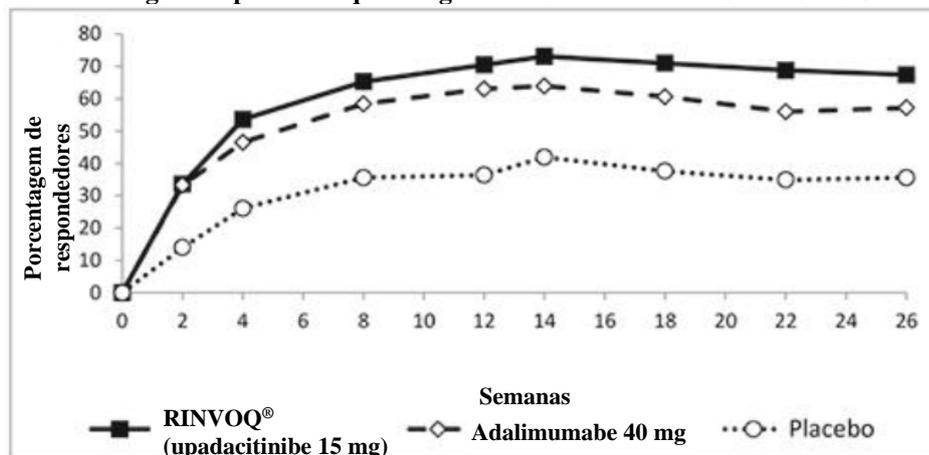


Tabela 2. Resposta e Remissão

Estudo	SELECT EARLY Não tratados anteriormente com MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^e	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^e					18	55 ^{e,h}	39		
48	39	59 ^e						50 ^h	35		
CR DAS28-PCR < 2,6 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^e	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^e
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{e,h}	27		
48	29	49 ^e						38 ⁱ	28		
ACR20 (% des pacientes)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^e	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^e					36	67 ^{e,i}	57		
48	57	74 ^e						65 ⁱ	54		
ACR50 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^e	15	42 ^e	15	38 ^e	15	45 ^{e,h}	29	12	34 ^e
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{e,h}	42		
48	43	63 ^e						49 ⁱ	40		

ACR70 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^e	3	23 ^e	6	21 ^e	5	25 ^{e,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^e					10	35 ^{e,h}	23		
48	29	51 ^e						36 ^h	23		
SDAI ≤ 3,3 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	14 ^e	3	10 ^f	3	12 ^{e,j}	7	5	9
24 ^c /26 ^d	9	28 ^e					5	24 ^{e,h}	14		
48	16	32 ^e						25 ⁱ	17		
CDAI ≤ 2,8 (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	16 ^e	1	13 ^e	3	9 ^f	3	13 ^{e,i}	8	5	8
24 ^c /26 ^d	11	28 ^e					6	23 ^{e,h}	14		
48	17	32 ^e						25 ⁱ	17		
Remissão Booleana (% de pacientes)											
12 ^a /14 ^b	6	13 ^f	1	9 ^e	4	10 ^f	2	10 ^{e,i}	4	2	7 ^g
24 ^c /26 ^d	7	24 ^e					4	18 ^{e,h}	10		
48	13	28 ^e						21 ^j	15		

Abreviações: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhora de ≥ 20% (ou ≥ 50% ou ≥ 70%) do American College of Rheumatology; ADA = adalimumabe; bDMARD = droga antirreumática biológica modificadora do curso da doença; CDAI = Índice clínico de atividade da doença; CR = Remissão clínica; csDMARDs = droga antirreumática modificadora do curso da doença convencional sintética; IR = respondedor inadequado; PCR = proteína C-reativa; DAS28 = Índice de atividade da doença em 28 articulações; LDA = Baixa atividade da doença; MTX = metotrexato; PBO = placebo; SDAI = Índice simplificado de atividade da doença; UPA= upadacitinibe

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^b SELECT-MONOTHERAPY
^c SELECT-EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e p<0,001 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX
^f p<0,01 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX
^g p<0,05 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX
^h p<0,001 upadacitinibe vs adalimumabe
ⁱ p<0,01 upadacitinibe vs adalimumabe
^j p<0,05 upadacitinibe vs adalimumabe

Tabela 3. Componentes de Resposta ACR (alteração média desde o valor basal)^a

Estudo	SELECT EARLY Não Tratados Anteriormente com MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
Número de articulações dolorosas (0-68)											
12 ^b / 14 ^c	-13	-17 ^h	-11	-15 ^h	-8	-14 ^h	-10	-16 ^{h,k}	-14	-8	-16 ^h

24 ^d / 26 ^e	-16	-19 ^h					-9	-18 ^{h,j}	-15		
Número de articulações edemaciadas (0-66)											
12 ^b / 14 ^c	-10	-12 ^h	-8	-11 ^h	-6	-9 ^h	-7	-11 ^h	-10	-6	-11 ^h
24 ^d / 26 ^e	-12	-14 ^h					-6	-12 ^h	-11		
Dor^f											
12 ^b / 14 ^c	-25	-36 ^h	-14	-26 ^h	-10	-30 ^h	-15	-32 ^{h,i}	-25	-10	-26 ^h
24 ^d / 26 ^e	-28	-40 ^h					-19	-37 ^{h,j}	-32		
Avaliação Global do Paciente^f											
12 ^b / 14 ^c	-25	-35 ^h	-11	-23 ^h	-10	-30 ^h	-15	-30 ^{h,i}	-24	-10	-26 ^h
24 ^d / 26 ^e	-28	-39 ^h					-18	-36 ^{h,j}	-30		
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)^g											
12 ^b / 14 ^c	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^h	-0,3	-0,6 ^h	-0,3	-0,6 ^{h,j}	-0,5	-0,2	-0,4 ^h
24 ^d / 26 ^e	-0,6	-0,9 ^h					-0,3	-0,7 ^{h,j}	-0,6		
Avaliação Global do médico^f											
12 ^b / 14 ^c	-35	-46 ^h	-26	-40 ^h	-23	-38 ^h	-25	-39 ^h	-36	-26	-39 ^h
24 ^d / 26 ^e	-45	-50 ^h					-27	-45 ^{h,j}	-41		
hsPCR (mg/L)											
12 ^b / 14 ^c	-10,6	-17,5 ^h	-1,1	-10,2 ^h	-0,4	-10,1 ^h	-1,7	-12,5 ^{h,j}	-9,2	-1,1	-11,0 ^h
24 ^d / 26 ^e	-11,6	-18,4 ^h					-1,5	-13,5 ^{h,j}	-10,3		
<p>Abreviações: ACR = American College of Rheumatology; ADA = adalimumabe; bDMARD = droga antirreumática biológica modificadora do curso da doença; csDMARDs = droga antirreumática modificadora do curso da doença convencional sintética; PCR = proteína C-reativa; HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de incapacidade; IR = respondedor inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinibe</p> <p>^a Os dados ilustrados são a média</p> <p>^b SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^c SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^d SELECT-EARLY</p> <p>^e SELECT-COMPARE</p> <p>^f Escala visual analógica : 0 = melhor/nenhuma dor, 100 = pior</p> <p>^g Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade: 0=melhor (nenhuma dificuldade), 3=pior (incapaz de realizá-la); 20 questões; 8 domínios: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades.</p> <p>^h p<0,001 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX</p> <p>ⁱ p<0,001 upadacitinibe vs adalimumabe</p> <p>^j p<0,01 upadacitinibe vs adalimumabe</p> <p>^k p<0,05 upadacitinibe vs adalimumabe</p>											

Resposta radiográfica

A inibição de progressão da lesão articular estrutural foi avaliada com o uso do índice total de Sharp modificado (mTSS) e seus componentes, escore de erosão e escore de estreitamento do espaço articular nas semanas 26 e 48 (SELECT-COMPARE) e na semana 24 (SELECT-EARLY).

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em inibição significativamente mais elevada da progressão da lesão articular estrutural em comparação ao placebo nas semanas 26 e 48 no estudo SELECT-COMPARE e como monoterapia em comparação ao MTX na semana 24 no estudo SELECT-EARLY (Tabela 4). Também foram atingidos resultados estatisticamente significativos para as pontuações de erosão e estreitamento de espaço articular. A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração de mTSS ≤ 0) foi significativamente mais elevada com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo nas semanas 26 e 48 (SELECT-COMPARE) e em comparação ao MTX na semana 24 (SELECT-EARLY). A inibição da progressão do dano estrutural da articulação foi mantida até a Semana 96 em ambos os estudos para pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Tabela 4. Alterações Radiográficas

Estudo	SELECT EARLY Não tratados anteriormente com MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Escore Sharp total modificado, alteração média desde o valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^e	0,1
Semana 48			1,7	0,3 ^e	0,4
Escore de Erosão, alteração média desde o valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0,3	0,1 ^e	0,4	0 ^e	0
Semana 48			0,8	0,1 ^e	0,2
Escore de Estreitamento do Espaço Articular, alteração média desde o valor basal					
Semana 24 ^b /26 ^c	0,3	0,1 ^g	0,6	0,2 ^e	0,1
Semana 48			0,8	0,2 ^e	0,2
Proporção de pacientes sem progressão radiográfica^d					
Semana 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Semana 48			74,1	86,4 ^e	87,9
Abreviações: ADA = adalimumabe; IR = responsivo inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinibe					
^a Todos os dados com placebo na semana 48 derivados com uso de extrapolação linear					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Sem progressão definida como alteração de mTSS ≤ 0 .					
^e $p \leq 0,001$ upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX					
^f $p \leq 0,01$ upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX					
^g $p < 0,05$ upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX					

Resposta de função física e resultados relacionados à saúde

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em uma melhora significativa na função física em comparação a todos os comparadores (placebo, MTX, adalimumabe) conforme medido por HAQ-DI. Foram observadas melhoras logo na Semana 1 em comparação ao placebo nos estudos SELECT-NEXT e SELECT-BEYOND e foram mantidas por até 60 semanas. No estudo SELECT-COMPARE, pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg

apresentaram melhora significativamente maior na função física em comparação a adalimumabe logo na semana 8 e foi mantida até a semana 48.

Em todos os estudos, o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em melhora significativamente maior na dor em comparação a todos os comparadores, conforme medida em uma escala visual analógica de 0-100, nas semanas 12/14, com respostas mantidas por até 48-60 semanas. Foi observada redução significativamente maior na dor logo na Semana 1 em comparação ao placebo e logo na Semana 4 em comparação a adalimumabe.

As melhorias no HAQ-DI e na dor foram mantidas ao longo de 3 anos para os pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg com base nos resultados disponíveis de SELECT-COMPARE e SELECT-EARLY.

Em todos os estudos, o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhora significativamente maior na duração média e gravidade de rigidez articular matutina em comparação ao placebo ou MTX. No estudo SELECT-COMPARE, pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) apresentaram melhora significativamente maior na gravidade da rigidez articular matutina em comparação a adalimumabe.

Entre todos os estudos, pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior no escore de resumo do componente físico (PCS) do Formulário Resumido de Avaliação de Saúde (SF-36) em comparação ao placebo, adalimumabe ou MTX. No estudo SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY e SELECT-COMPARE, pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior desde o valor basal nas pontuações do resumo do componente mental (MCS) e em todos os 8 domínios de SF-36 em comparação ao placebo ou MTX.

Fadiga foi avaliada pelo questionário FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) nos estudos SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-EARLY e SELECT-COMPARE. O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhora significativa na fadiga em comparação ao placebo, MTX ou adalimumabe.

A instabilidade no trabalho associada à AR foi avaliada pela Escala de Instabilidade no Trabalho por Artrite Reumatoide (RA-WIS) em pacientes dos estudos SELECT-NEXT e SELECT-COMPARE. O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em redução significativamente maior na instabilidade no trabalho em comparação ao placebo.

Artrite Psoriásica

A eficácia e segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia foram avaliadas em dois estudos de Fase 3, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, controlados por placebo, em pacientes com 18 anos de idade ou mais com artrite psoriásica ativa moderada a grave (Tabela 5). Todos os pacientes apresentaram artrite psoriásica ativa por pelo menos 6 meses, com base nos Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), pelo menos 3 articulações dolorosas e pelo menos 3 articulações edemaciadas e psoríase em placas ativa ou histórico de psoríase em placas. Ambos os estudos incluíram extensões de longo prazo por até 3 anos.

Tabela 5. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
SELECT-PsA 1	DMARD não biológico - IR ^a (1.705)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • placebo • adalimumabe 40 mg 	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 na Semana 12 Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • MDA na Semana 24 • Resolução de entesite (LEI=0) e dactilite (LDI=0) na Semana 24

			<ul style="list-style-type: none"> • PASI75 na Semana 16 • sIGA na Semana 16 • SAPS na Semana 16 • Progressão radiográfica (ΔmTSS) na Semana 24 • Δ Função Física (HAQ-DI) na Semana 12 • SF-36 PCS na Semana 12 • FACIT-F na Semana 12 • ACR20, dor e Δ Função Física (HAQ-DI) <i>versus</i> adalimumabe na Semana 12
SELECT-PsA 2	bDMARD-IR ^b (642)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • placebo 	<p>Desfecho primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 na Semana 12 <p>Principais desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDA na Semana 24 • PASI75 na Semana 16 • sIGA na Semana 16 • SAPS na Semana 16 • Δ Função Física (HAQ-DI) na Semana 12 • SF-36 PCS na Semana 12 • FACIT-F na Semana 12
<p>Abreviações: ACR20 = melhora de $\geq 20\%$ no American College of Rheumatology, bDMARD = droga antirreumática modificadora do curso da doença biológica; FACIT-F= escala de avaliação funcional de terapia de doença crônica – fadiga; HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de Incapacidade; IR = respondedor inadequado; MDA = atividade mínima da doença; mTSS = Índice total de Sharp modificado; PASI = Índice da Gravidade da Psoríase por Área; SAPS = Autoavaliação dos sintomas da psoríase; SF-36 PCS = versão curta do questionário de coleta de dados de saúde – resumo do componente físico, sIGA = Avaliação estática global da psoríase pelo investigador.</p> <p>^aPacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a no mínimo um DMARD não biológico ^bPacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a no mínimo um bDMARD</p>			

Resposta Clínica

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiu resposta ACR20 em comparação com o placebo na Semana 12 (Tabela 6, Figura 3). No SELECT-PsA 1, RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg alcançou não inferioridade em comparação com adalimumabe na proporção de pacientes que obtiveram resposta ACR20 na Semana 12. Uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg alcançou respostas ACR50 e ACR70 na Semana 12 em comparação com o placebo. O tempo para o início da eficácia foi rápido entre as medidas, com maiores respostas observadas já na Semana 2 do ACR20.

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhorias nos componentes individuais do ACR, incluindo contagens de articulações sensíveis/dolorosas e edemaciadas, avaliações globais de pacientes e médicos, HAQ-DI, avaliação da dor e hsPCR em comparação com o placebo (Tabela 7). O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em maior melhora na dor em comparação com o adalimumabe na Semana 24.

Em ambos os estudos, respostas consistentes foram observadas isoladamente ou em combinação com DMARDs não biológicos para desfechos primários e secundários.

A eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi demonstrada independentemente dos subgrupos avaliados, incluindo IMC basal, hsPCR basal e número de DMARDs não biológicos anteriores (≤ 1 ou > 1).

Figura 3. Porcentagem de pacientes atingindo ACR20 no estudo SELECT-PsA 1

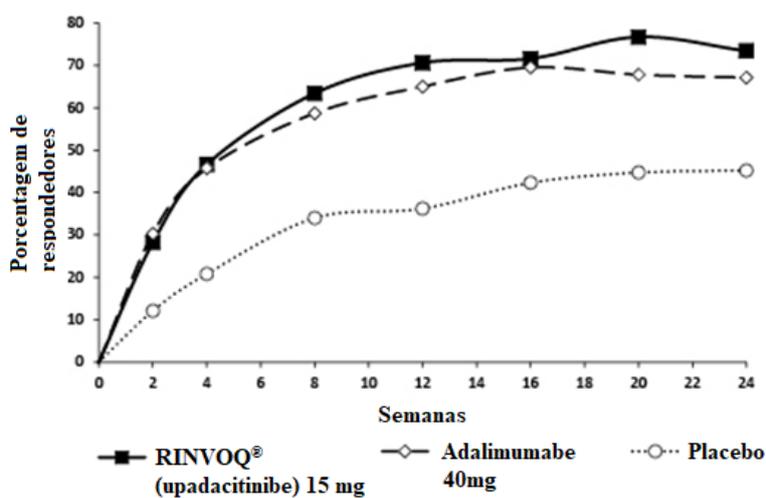


Tabela 6. Resposta Clínica

Estudo	SELECT-PsA 1 DMARD não biológico-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20 (% de pacientes)					
Semana 12	36	71 ^e	65	24	57 ^e
Semana 24	45	73 ^{f,h}	67	20	59 ^f
ACR50 (% de pacientes)					
Semana 12	13	38 ^f	38	5	32 ^f
Semana 24	19	52 ^{f,h}	44	9	38 ^f
ACR70 (% de pacientes)					
Semana 12	2	16 ^f	14	1	9 ^f
Semana 24	5	29 ^{f,h}	23	1	19 ^f
MDA (% de pacientes)					
Semana 12	6	25 ^f	25	4	17 ^f
Semana 24	12	37 ^e	33	3	25 ^e
Resolução da entesite (LEI=0; % de pacientes)^a					
Semana 12	33	47 ^f	47	20	39 ^f
Semana 24	32	54 ^e	47	15	43 ^f

Resolução da dactilite (LDI=0; % de pacientes) ^b					
Semana 12	42	74 ^f	72	36	64 ^g
Semana 24	40	77 ^f	74	28	58 ^g
PASI75 (% de pacientes) ^c					
Semana 16	21	63 ^e	53	16	52 ^e
Semana 24	27	64 ^f	59	19	54 ^f
PASI90 (% de pacientes) ^c					
Semana 16	12	38 ^f	39	8	35 ^f
Semana 24	17	42 ^f	45	7	36 ^f
PASI100 (% de pacientes) ^c					
Semana 16	7	24 ^f	20	6	25 ^f
Semana 24	10	27 ^f	28	5	22 ^f
sIGA 0/1 (% de pacientes) ^d					
Semana 16	11	42 ^e	39	9	37 ^e
Semana 24	12	45 ^f	41	10	33 ^f
<p>Abreviações: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhora de $\geq 20\%$ (ou $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$) no American College of Rheumatology, ADA = adalimumabe; bDMARD = droga antirreumática modificadora do curso da doença biológica; IR = respondedor inadequado; MDA = atividade mínima da doença; PASI75 (ou 90 ou 100) = melhora $\geq 75\%$ (ou $\geq 90\%$ ou 100%) no Índice da Gravidade da Psoríase por Área; PBO = placebo; sIGA = Avaliação estática global da psoríase pelo investigador; UPA = upadacitinibe.</p> <p>Pacientes que interromperam o tratamento randomizado ou estavam faltando dados na semana de avaliação foram imputados como não respondedores nas análises. Para o MDA, resolução de entesite e resolução de dactilite na Semana 24, os indivíduos resgatados na Semana 16 foram imputados como não respondedores nas análises.</p> <p>^aEm pacientes com entesite no início do estudo (n=241, 270 e 265, respectivamente, para SELECT-PsA 1 e n=144 e 133, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^bEm pacientes com dactilite no início do estudo (n=126, 136 e 127, respectivamente, para SELECT-PsA 1 e n=64 e 55, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^cEm pacientes com psoríase em $\geq 3\%$ da área de superfície corporal no início do estudo (n=211, 214 e 211, respectivamente, para SELECT-PsA 1 e n=131 e 130, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^dEm pacientes com sIGA ≥ 2 no início do estudo (n=313, 322 e 330, respectivamente, para SELECT-PsA 1 e n=163 e 171, respectivamente, para SELECT-PsA 2)</p> <p>^e p$\leq 0,001$ controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo</p> <p>^f p$\leq 0,001$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo</p> <p>^g p$\leq 0,01$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo</p> <p>^h p $< 0,05$ nominal – comparação upadacitinibe versus adalimumabe</p>					

Tabela 7. Componentes de Resposta ACR (alteração média desde o valor basal)

Estudo	SELECT-PsA 1 DMARD não biológico-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
Número de articulações sensíveis/dolorosas (0-68)					

Semana 12	-7,1	-11,3 ^d	-10,3	-6,2	-12,4 ^d
Semana 24	-9,2	-13,7 ^d	-12,5	-6,6	-14,0 ^d
Número de articulações edemaciadas (0-66)					
Semana 12	-5,3	-7,9 ^d	-7,6	-4,8	-7,1 ^d
Semana 24	-6,3	-9,0 ^d	-8,6	-5,6	-8,3 ^d
Avaliação de dor do paciente^a					
Semana 12	-0,9	-2,3 ^d	-2,3	-0,5	-1,9 ^d
Semana 24	-1,4	-3,0 ^{d,g}	-2,6	-0,7	-2,2 ^d
Avaliação global do paciente^a					
Semana 12	-1,2	-2,7 ^d	-2,6	-0,6	-2,3 ^d
Semana 24	-1,6	-3,4 ^{d,f}	-2,9	-0,8	-2,6 ^d
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)^b					
Semana 12	-0,14	-0,42 ^{c,h}	-0,34	-0,10	-0,30 ^c
Semana 24	-0,19	-0,51 ^{d,f}	-0,39	-0,08	-0,33 ^d
Avaliação Global do médico^a					
Semana 12	-2,1	-3,6 ^d	-3,4	-1,4	-3,1 ^d
Semana 24	-2,8	-4,3 ^d	-4,1	-1,8	-3,8 ^d
hsPCR (mg/L)					
Semana 12	-1,3	-7,1 ^d	-7,6	0,3	-6,6 ^d
Semana 24	-2,1	-7,6 ^d	-7,3	-0,9	-6,3 ^d
Abreviações: ACR = American College of Rheumatology, ADA = adalimumabe; hsPCR = proteína C reativa; HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de incapacidade; ; IR = respondedor inadequado; PBO = placebo; UPA = upadacitinibe.					
^a Escala de classificação numérica (NRS): 0 = melhor, 10 = pior ^b Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade: 0 = melhor, 3 = pior; 20 questões; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades. ^c p<0,001 controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo ^d p<0,001 nominal – comparação upadacitinibe versus placebo ^e p<0,01 nominal – comparação upadacitinibe versus placebo ^f p<0,001 nominal – comparação upadacitinibe versus adalimumabe ^g p<0,01 nominal - comparação upadacitinibe versus adalimumabe ^h p <0,05 nominal – comparação upadacitinibe versus adalimumabe					

Em ambos os estudos, as taxas de resposta para ACR20/50/70, MDA, PASI75/90/100, sIGA, resolução de entesite e resolução de dactilite em pacientes tratados com RINVOQ[®] (upadacitinibe) 15 mg foram mantidas até a Semana 56.

Resposta radiográfica

No SELECT-PsA 1, a inibição da progressão do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a alteração do valor basal no Índice Total de Sharp modificado (mTSS) e seus componentes, escore de erosão e escore de estreitamento do espaço articular, na Semana 24.

O tratamento com RINVOQ[®] (upadacitinibe) 15 mg resultou em inibição significativamente maior da progressão do dano estrutural articular em comparação com o placebo na Semana 24 (Tabela 8). Resultados estatisticamente significativos também foram alcançados para ambos os escores de erosão e de

estreitamento do espaço articular. A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (mudança de mTSS $\leq 0,5$) foi maior com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo na Semana 24.

Tabela 8. Alterações Radiográficas no SELECT-PsA 1

Grupo de tratamento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Escore Sharp Total modificado, alteração média desde o valor basal			
Semana 24	0,25	-0,04 ^b	0,01
Escore de Erosão, alteração média desde o valor basal			
Semana 24	0,12	-0,03 ^c	0,01
Escore de Estreitamento do Espaço Articular, alteração média desde o valor basal			
Semana 24	0,10	-0,00 ^d	-0,02
Proporção de pacientes sem progressão radiográfica^a			
Semana 24	92	96 ^d	95
Abreviações: ADA = adalimumabe; PBO = placebo; UPA= upadacitinibe			
^a Nenhuma progressão definida como mudança de mTSS $\leq 0,5$			
^b $p \leq 0,001$ controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo			
^c $p \leq 0,001$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo			
^d $p < 0,05$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo			

Resposta de função física e resultados relacionados à saúde

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativa da função física em relação ao valor basal em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo HAQ-DI na Semana 12 (Tabela 7), que foi mantida até a Semana 56.

A proporção de respondentes ao HAQ-DI (melhora $\geq 0,35$ a partir do valor basal no escore HAQ-DI) na semana 12 no SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2 foi de 58% e 45%, respectivamente, nos pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 33% e 27%, respectivamente, nos pacientes que receberam placebo e 47% nos pacientes que receberam adalimumabe (SELECT-PsA 1).

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo SF-36. Em ambos os estudos, os pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior em relação aos valores basais no escore de resumo do componente físico em comparação com o placebo na Semana 12. Também foi observada uma melhora maior em comparação ao adalimumabe. Observou-se maior melhora no escore resumo do componente mental e nos 8 domínios do SF-36 (funcionamento físico, dor corporal, vitalidade, aspectos sociais, função física, saúde geral, aspectos emocionais e saúde mental) em comparação ao placebo. As melhorias dos valores basais foram mantidas até a Semana 56 em ambos os estudos.

Os pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior em relação aos valores basais de fadiga, conforme medido pelo escore FACIT-F, na Semana 12, em comparação ao placebo nos dois estudos. As melhorias dos valores basais foram mantidas até a Semana 56 em ambos os estudos.

Observou-se maior melhora nos sintomas de psoríase relatados pelos pacientes, medidos pela Autoavaliação dos sintomas da psoríase (SAPS), em ambos os estudos, na Semana 16, em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação com placebo e adalimumabe. As melhorias dos valores basais foram mantidas até a Semana 56 em ambos os estudos.

Entre os pacientes com espondilite psoriásica, em ambos os estudos, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhorias em relação aos valores basais do Índice de atividade de Bath para a espondilite anquilosante (BASDAI) e do Escore de atividade da espondilite anquilosante (ASDAS) em comparação com o placebo na semana 24. Também foram observadas melhorias maiores comparado ao adalimumabe. As melhorias dos valores basais foram mantidas até a Semana 56 em ambos os estudos.

Espondilite Anquilosante

A eficácia e segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, controlados por placebo em pacientes com 18 anos de idade ou mais com espondilite anquilosante ativa com base no Índice de atividade de Bath para a espondilite anquilosante (BASDAI) ≥ 4 e a pontuação do paciente na avaliação da dor nas costas total ≥ 4 (Tabela 9). Ambos os estudos incluíram uma extensão de longo prazo por até 2 anos.

Tabela 9. Resumo do estudo clínico

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
SELECT- AXIS 1	NSAID-IR ^{a,b} não tratados anteriormente com bDMARD (187)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • placebo 	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40 na Semana 14 Principais desfechos secundários na Semana 14: <ul style="list-style-type: none"> • ASAS remissão parcial • BASDAI 50 • ASDAS-PCR • BASFI • Escore de ressonância magnética SPARCC (coluna vertebral)
SELECT- AXIS 2	bDMARD-IR ^{a,c} (420)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • placebo 	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40 na Semana 14 Principais desfechos secundários na Semana 14: <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS-CRP • Escore de ressonância magnética SPARCC (coluna vertebral) • BASDAI 50 • ASAS20 • ASDAS Doença Inativa • Dor nas costas total • Dor nas costas noturna • ASDAS baixa atividade da doença • BASFI (função) • ASAS remissão parcial • AS Qualidade de Vida • ASAS Índice de saúde • BASMI (mobilidade da coluna) • MASES (entesite)

^aPacientes que apresentaram resposta inadequada a no mínimo dois NSAIDs ou tiveram intolerância ou contraindicação para NSAIDs.

^bNo início do estudo, aproximadamente 16% dos pacientes estavam em uso de csDMARD concomitante.

^cPacientes que tiveram resposta inadequada ou intolerância a um ou dois bDMARDs.

Resposta Clínica

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg alcançou uma resposta ASAS40 em comparação com o placebo na Semana 14 (Tabela 10, Figuras 4 e 5). O tempo para o início da eficácia foi rápido entre as medidas, com maiores respostas observadas logo na Semana 2 no SELECT-AXIS 1 e na Semana 4 no SELECT-AXIS 2 para o ASAS40.

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhorias nos componentes individuais do ASAS (avaliação global do paciente da atividade da doença, avaliação da dor nas costas total, inflamação e função) e outras medidas da atividade da doença, incluindo BASDAI na Semana 14 em comparação com o placebo (Tabela 11).

A eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi demonstrada independentemente dos subgrupos avaliados, incluindo sexo, IMC basal, duração dos sintomas da Espondilite Anquilosante, hsPCR basal e uso prévio de bDMARDs.

Figura 4. Porcentagem de pacientes atingindo ASAS40 em SELECT-AXIS 1

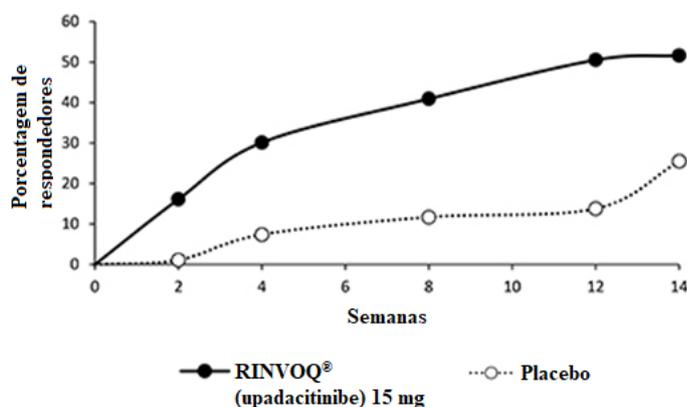


Figura 5. Porcentagem de pacientes atingindo ASAS40 em SELECT-AXIS 2

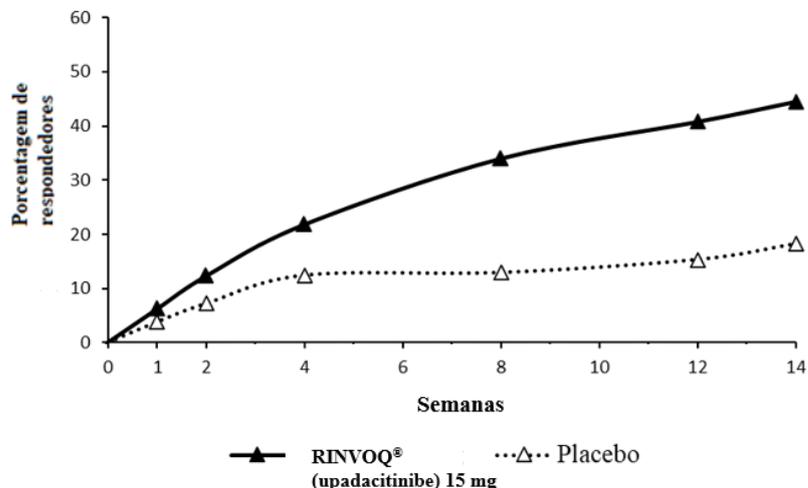


Tabela 10. Resposta Clínica

Estudo	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naïve		SELECT-AXIS 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Grupo de tratamento				
N	94	93	209	211
ASAS40 (% de pacientes)				
Semana 14	25,5	51,6 ^a	18,2	44,5 ^a
Semana 52	-	80,2	-	-
ASAS20 (% de pacientes)				
Semana 14	40,4	64,5 ^c	38,3	65,4 ^a
Semana 52	-	87,7	-	-
ASAS Remissão Parcial (% de pacientes)				
Semana 14	1,1	19,4 ^a	4,3	17,5 ^a
Semana 52	-	50,0	-	-
BASDAI 50 (% de pacientes)				
Semana 14	23,4	45,2 ^b	16,7	43,1 ^a
Semana 52	-	77,8	-	-
ASDAS-PCR (Alteração dos valores basais)				
Semana 14	-0,54	-1,45 ^a	-0,49	-1,52 ^a
Semana 52	-	-2,05	-	-
ASDAS Doença Inativa (% de pacientes)				
Semana 14	0	16,1 ^c	1,9	12,8 ^a
Semana 52	-	46,2	-	-
ASDAS Atividade Baixa da Doença (% de pacientes)^d				
Semana 14	10,6	49,5 ^c	10,1	44,1 ^a

Semana 52	-	85,9	-	-
ASDAS Grande Melhoria (% de pacientes)				
Semana 14	5,3	32,3 ^c	4,8	30,3 ^c
Semana 52	-	55,8	-	-
hsPCR mg/L (Alteração dos valores basais)				
Semana 14	0,18	-8,20 ^c	0,43	-10,90 ^c
Semana 52	-	-7,29	-	-
<p>Abreviações: ASAS20 (ou 40) = melhoria $\geq 20\%$ (ou 40%) de acordo com a Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite; ASDAS-PCR = Escore de atividade da espondilite anquilosante - Proteína C Reativa; BASDAI = Índice de Atividade de Bath de Espondilite Anquilosante; PBO = placebo; UPA = upadacitinibe.</p> <p>^a $p \leq 0,001$ controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo ^b $p \leq 0,01$ controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo ^c $p \leq 0,001$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo ^d análise post-hoc para SELECT-AXIS 1; desfecho controlado por multiplicidade em SELECT-AXIS 2.</p> <p>Para desfechos binários, os resultados da Semana 14 são baseados na imputação de não-respondedores (SELECT-AXIS 1) e na imputação de não-respondedores em conjunto com imputação múltipla (SELECT-AXIS 2). Para desfechos contínuos, os resultados da Semana 14 são baseados na mudança média dos mínimos quadrados a partir dos valores basais, usando modelos mistos para análise de medidas repetidas. Para desfechos binários e contínuos, os resultados da Semana 52 são baseados em dados observados.</p>				

No SELECT-AXIS 1, a eficácia foi mantida por 2 anos conforme avaliado pelos desfechos apresentados na Tabela 10.

Tabela 11. Componentes de Resposta ASAS (alteração média desde o valor basal)

Estudo	SELECT-AXIS 1		SELECT-AXIS 2	
	bDMARD-naïve		bDMARD-IR	
Grupo de tratamento	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
Avaliação global do paciente de atividade da doença^a				
Semana 14	-1,31	-2,96 ^d	-1,38	-2,97 ^d
Semana 52	-	-4,54	-	-
Dor nas costas total^a				
Semana 14	-1,68	-3,21 ^d	-1,47	-3,00 ^c
Semana 52	-	-4,75	-	-
BASFI^a				
Semana 14	-1,30	-2,29 ^c	-1,09	-2,26 ^c
Semana 52	-	-3,71	-	-
Inflamação^b				
Semana 14	-1,90	-3,15 ^d	-1,59	-2,94 ^d
Semana 52	-	-4,80	-	-

Abreviações: ASAS = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite; BASFI = Índice Funcional de Bath de Espondilite Anquilosante; PBO = placebo; UPA= upadacitinibe

Os resultados da Semana 14 são baseados na mudança média dos mínimos quadrados a partir dos valores basais usando modelos mistos para análise de medidas repetidas; Os resultados da Semana 52 são baseados nos dados observados.

^a Escala de classificação numérica (NRS): 0 = melhor, 10 = pior

^b média das questões 5 e 6 do BASDAI que avaliam a gravidade e duração da rigidez matinal: 0 = melhor, 10 = pior

^c $p \leq 0,001$ controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo

^d $p \leq 0,001$ nominal – comparação upadacitinibe versus placebo

Resposta de função física e resultados relacionados à saúde

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativa da função física a partir dos valores basais em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo BASFI na Semana 14 (Tabela 11).

No SELECT-AXIS 1, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram maior melhora na dor nas costas, conforme avaliado pelo componente dor nas costas total da resposta do ASAS e dor nas costas noturna em comparação com o placebo na Semana 14.

No SELECT-AXIS 2, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhorias significativas na dor nas costas total e noturna em comparação com o placebo na semana 14. Essas melhorias foram observadas já na semana 1 para dor nas costas total e na semana 2 para dor nas costas noturna.

Em ambos os estudos, melhora no nível geral de dor no pescoço, costas ou quadril foi demonstrada usando a pergunta 2 do BASDAI. Também foram demonstradas melhorias para dor e edema em articulações periféricas (avaliados pela pergunta 3 do BASDAI sobre dor geral em articulações que não sejam no pescoço, costas ou quadril). Melhorias na dor nas costas total e noturna foram observadas logo na Semana 2.

No SELECT-AXIS 1, as melhorias no BASFI e na dor foram mantidas por 2 anos para pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

No SELECT-AXIS 2, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde e na saúde geral conforme medido pelo ASQoL e pelo Índice de Saúde ASAS, respectivamente, em comparação com o placebo na Semana 14. Melhorias no ASQoL e no Índice de Saúde ASAS também foram observados no SELECT-AXIS 1 em comparação com o placebo na semana 14.

No SELECT-AXIS 2, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram maior melhora da linha de base na fadiga medida pela pontuação FACIT-F em comparação com o placebo na Semana 14.

Entesite

No SELECT-AXIS 2, os pacientes com entesite pré-existente tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativa na entesite em comparação com o placebo, conforme medido pela alteração da linha de base no MASES na semana 14. Melhorias no MASES também foram observadas no SELECT-AXIS 1 em comparação com placebo na Semana 14.

Mobilidade

da coluna vertebral

No SELECT-AXIS 2, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativa na mobilidade da coluna vertebral em comparação com o placebo, conforme medido pela alteração da linha de base no Índice Métrico de Espondilite Anquilosante de Bath (BASMI) na semana 14. Melhorias no BASMI também foram observadas no SELECT-AXIS 1 em comparação com o placebo na Semana 14.

Medidas objetivas de inflamação

Os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética e expressos como alteração dos valores basais no escore SPARCC para coluna vertebral e articulações sacroilíacas. Em ambos os estudos, na Semana 14, foi observada melhora significativa dos sinais inflamatórios na coluna vertebral em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação com o placebo. Adicionalmente, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg demonstraram maior melhora dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas em comparação com o placebo. No SELECT-AXIS 1, a melhora da inflamação avaliada por ressonância magnética foi mantida por 2 anos.

Espondiloartrite axial não radiográfica

A eficácia e segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo em pacientes com 18 anos de idade ou mais com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com base no Índice de Atividade da Doença de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 , pontuação da Avaliação do Paciente de Dor nas Costas Total ≥ 4 e sinais objetivos de inflamação (Tabela 12). O estudo incluiu uma extensão de longo prazo por até 2 anos.

Tabela 12. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
SELECT-AXIS 2	NSAID-IR ^{b,c} (314)	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • placebo 	<p>Desfecho primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40 na semana 14 <p>Principais desfechos secundários na semana 14:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS-PCR • Escore de ressonância magnética SPARCC (articulações SI) • BASDAI 50 • ASDAS Doença Inativa • Dor nas costas total • Dor nas costas noturna • ASDAS Baixa atividade de doença • ASAS Remissão parcial • BASFI (função) • AS Qualidade de vida • Índice de Saúde ASAS • ASAS20 • BASMI (mobilidade da coluna) • MASES (entesite)

Abreviações: ASAS40 = Assessment of SpondyloArthritis international Society $\geq 40\%$ improvement; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; NSAID = Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug; SPARCC MRI = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging

^a Os pacientes devem ter sinais objetivos de inflamação indicados por proteína C reativa elevada (CRP) (definida como > limite superior do normal) e/ou sacroileíte na ressonância magnética (MRI), e nenhuma evidência radiográfica definitiva de dano estrutural na sacroilíaca juntas.

^b Pacientes que tiveram uma resposta inadequada a pelo menos dois AINEs ou tiveram intolerância ou contraindicação para os AINEs.

^c No início do estudo, 29,1% dos pacientes estavam em um csDMARD concomitante e 32,9% dos pacientes tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapia com bDMARD.

Resposta Clínica

No SELECT-AXIS 2, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ[®] (upadacitinibe) 15 mg alcançou resposta ASAS40 em comparação com o placebo na semana 14 (Tabela 13, Figura 6). Foram evidenciadas respostas ASAS40 significativamente maiores a partir da semana 2.

O tratamento com RINVOQ[®] (upadacitinibe) 15 mg resultou em maior melhora nos componentes individuais do ASAS (avaliação global do paciente da atividade da doença, avaliação total da dor nas costas, inflamação e função) e outras medidas da atividade da doença, incluindo BASDAI em comparação com o placebo na Semana 14.

A eficácia de RINVOQ[®] (upadacitinibe) 15 mg foi demonstrada em subgrupos, incluindo sexo, IMC basal, duração dos sintomas de espondiloartrite axial não radiográfica, hsPCR basal, sacroilíte por ressonância magnética e uso prévio de bDMARDs.

Figura 6. Porcentagem de pacientes que alcançaram ASAS40

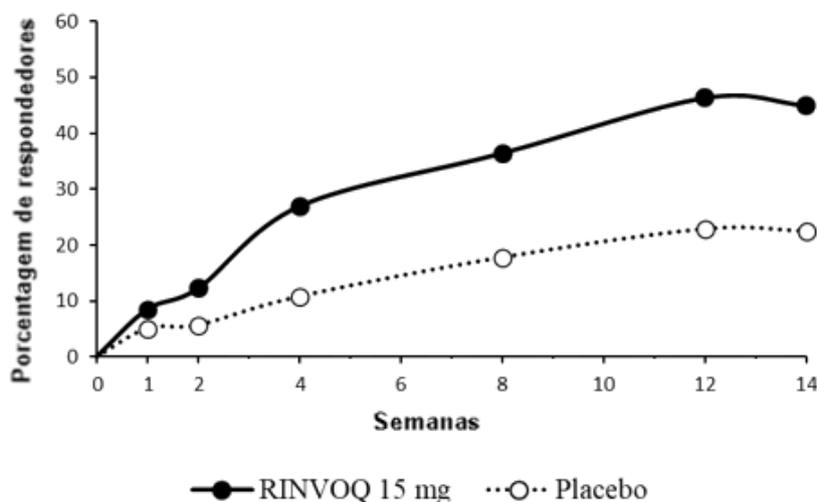


Tabela 13. Resposta clínica na semana 14

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

	PBO (N=157)	UPA 15 mg (N=156)
ASAS40 (%)	22,5	44,9 ^a
ASAS20 (%)	43,8	66,7 ^a
ASAS Remissão parcial (%)	7,6	18,6 ^b
BASDAI 50 (%)	22,1	42,3 ^a
ASDAS-PCR (Mudança em relação ao basal)	-0,71	-1,36 ^a
ASDAS Doença inativa (%)	5,2	14,1 ^b
ASDAS Baixa atividade da doença (%)	18,3	42,3 ^a
ASDAS Grande melhora (%)	8,5	23,7 ^c
hsPCR mg/L (Mudança em relação ao basal)	-1,45	-6,50 ^c
^a multiplicidade controlada $p \leq 0,001$ comparação upadacitinibe vs placebo ^b multiplicidade controlada $p \leq 0,01$ comparação upadacitinibe vs placebo ^c nominal $p \leq 0,001$ comparação upadacitinibe vs placebo Para terminais binários, os resultados são baseados na imputação de não respondedores em conjunto com a imputação múltipla. Para desfechos contínuos, os resultados são baseados na mudança média de mínimos quadrados da linha de base usando modelos mistos para análise de medidas repetidas.		

Tabela 14. Componentes da resposta ASAS na semana 14 (alteração média do valor basal)

Grupo de tratamento	PBO (N=157)	UPA 15 mg (N=156)
Avaliação global do paciente da atividade da doença ^a	-1,87	-2,89 ^d
Dor nas costas total ^a	-2,00	-2,91 ^c
BASFI ^a	-1,47	-2,61 ^c
Inflamação ^b	-1,93	-3,05 ^d
Os resultados são baseados na mudança média de quadrados mínimos do basal usando modelos mistos para análise de medidas repetidas ^a Escala de avaliação numérica (NRS): 0 = melhor, 10 = pior ^b média das questões 5 e 6 do BASDAI que avaliam a gravidade e a duração da rigidez matinal: 0 = melhor, 10 = pior ^c multiplicidade controlada $p \leq 0,001$ comparação upadacitinibe vs placebo ^d nominal $p \leq 0,001$ comparação upadacitinibe vs placebo		

Função física, dor, qualidade de vida relacionada à saúde e fadiga

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg mostraram melhora significativa na função física desde o basal em comparação com o placebo, conforme avaliado pelo BASFI na semana 14 (Tabela 14).

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg mostraram melhoras significativas na dor nas costas total e na dor nas costas noturna em comparação com o placebo na semana 14. Essas melhoras foram observadas já na semana 2 para a dor nas costas total e na semana 4 para a dor nas costas noturna.

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg mostraram melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde e saúde geral, conforme medido pelo Questionário de Qualidade de Vida da Espondilite Anquilosante (ASQoL) e Índice de Saúde ASAS, respectivamente, em comparação com o placebo na Semana 14.

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg experimentaram uma melhora maior que o valor basal na fadiga, conforme medido pelo escore FACIT-F, em comparação com o placebo na semana 14.

Entesite

Pacientes com entesite preexistente tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg mostraram maior melhora na entesite em comparação com placebo, conforme medido pela alteração do valor basal no Escore de Entesite por Espondilite Anquilosante de Maastricht (MASES) na semana 14.

Medidas objetivas de inflamação

Os sinais de inflamação foram avaliados por ressonância magnética e expressos como alteração do valor basal no escore SPARCC. A melhora dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas e na coluna vertebral foi observada em pacientes tratados com upadacitinibe 15 mg. Na semana 14, foi observada melhora significativa dos sinais inflamatórios nas articulações sacroilíacas em pacientes tratados com upadacitinibe 15 mg em comparação com placebo.

Dermatite Atópica

A eficácia e a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, uma vez ao dia, foram avaliadas em três estudos de fase 3 multicêntricos, randomizados e duplo-cegos (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 e AD UP), em um total de 2.584 pacientes (12 anos de idade ou mais) (Tabela 12). RINVOQ® (upadacitinibe) foi avaliado em 344 crianças a partir de 12 anos (adolescentes) e 2.240 pacientes adultos com dermatite atópica (DA) moderada a grave, não controlada adequadamente por medicação(ões) tópica(s). Os critérios de elegibilidade dos pacientes foram: Avaliação Global do Investigador validada para Dermatite Atópica (vIGA-AD) ≥ 3 (na qual avaliam-se eritema, edema/pápulas, liquenificação e exsudação/crostras, em uma escala de 0 a 4), Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI) ≥ 16 (pontuação que avalia a extensão e a gravidade de eritema, edema/pápulas, escoriações e liquenificação, em 4 regiões diferentes de corpo, envolvimento da área de superfície corporal (BSA) $\geq 10\%$ e escala de classificação numérica (NRS) do pior prurido semanal ≥ 4).

Nos três estudos, os pacientes receberam RINVOQ® (upadacitinibe) em doses diárias de 15 mg, 30 mg ou placebo por 16 semanas. No estudo AD UP, os pacientes também receberam corticosteroides tópicos (CST) concomitantes. Após a conclusão do período duplo-cego, os pacientes originalmente randomizados para RINVOQ® (upadacitinibe) continuaram recebendo a mesma dose, a qual será mantida até a semana 136. Os pacientes do grupo placebo foram re-randomizados em uma proporção de 1:1 para receber RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg até a semana 136.

Tabela 15. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2	<ul style="list-style-type: none"> • upadacitinibe 15 mg • upadacitinibe 30 mg • placebo 	<p>Desfecho co-primário na semana 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 75 • vIGA-AD 0/1 <p>Principais desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EASI 90 na semana 16 • EASI 100 na semana 16 • EASI 75 na semana 2 • Melhora percentual do EASI na semana 16 • Melhora percentual do SCORAD na semana 16 • Melhora na escala NRS do prurido ≥ 4, nas semanas 1 e 16 • Melhora na escala NRS do prurido ≥ 4, no dia 2 (30 mg) e no dia 3 (15 mg)

		<ul style="list-style-type: none"> Melhora percentual da escala NRS do prurido na semana 16 Piora do EASI $\geq 6,6$ pontos durante o período duplo-cego (exacerbação/flare) Melhora da escala ADerm-SS TSS-7 ≥ 28 na semana 16 Melhora da dor cutânea na escala ADerm-SS ≥ 4 na semana 16 Melhora do sono na escala ADerm-IS ≥ 12 na semana 16 Melhora do estado emocional na escala ADerm-IS ≥ 11 na semana 16 Melhora das atividades diárias na escala ADerm-IS ≥ 14 na semana 16 Melhora POEM ≥ 4 na semana 16 HADS-A < 8 e HADS-D < 8 na semana 16 DLQI 0/1 na semana 16 Melhora do DLQI ≥ 4 na semana 16
AD UP	<ul style="list-style-type: none"> upadacitinibe 15 mg + CT upadacitinibe 30 mg + CT placebo + CT 	<p>Desfecho co-primário na semana 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 75 vIGA-AD 0/1 <p>Principais desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> EASI 75 nas semanas 2 e 4 EASI 90 nas semanas 4 e 16 EASI 100 (30 mg) na semana 16 Melhora percentual do EASI na semana 16 Melhora na escala NRS do pior prurido ≥ 4, nas semanas 1, 4 e 16 Melhora percentual da escala NRS do pior prurido na semana 16
<p>Abreviações: SCORAD: Escore de Gravidade da Dermatite Atópica; POEM: Medida do Eczema Orientada para o Paciente; DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ADerm-SS: Escala de Sintomas da Dermatite Atópica; ADerm-IS: Escala de Impacto da Dermatite Atópica; CT: corticosteroide tópico</p>		

Resposta Clínica

Estudos em monoterapia (MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2)

Nos estudos MEASURE UP, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg alcançou resposta vIGA-AD 0 ou 1 e EASI 75, em comparação com placebo, na semana 16 (Tabela 16). A melhora rápida das lesões (definida como resposta EASI 75 na semana 2) foi alcançada para ambas as doses em comparação com o placebo ($p < 0,001$).

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg alcançou melhora clinicamente significativa do prurido (definida como uma redução ≥ 4 pontos na escala NRS de pior prurido), em comparação com o placebo, na semana 16. A melhora rápida do prurido (definida como uma redução ≥ 4 pontos na escala NRS de pior prurido na semana 1) foi alcançada para ambas as doses em comparação com o placebo ($p < 0,001$), com diferenças observadas logo no primeiro dia

após o início de RINVOQ® (upadacitinibe), na dose de 30 mg (dia 2, p <0,001), e 2 dias após o início de RINVOQ® (upadacitinibe), na dose de 15 mg (dia 3, p <0,001).

Uma proporção significativamente menor de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg experimentou exacerbações (flares) da doença, definidas como um agravamento clinicamente significativo da doença (aumento do EASI \geq 6,6), durante as 16 semanas iniciais de tratamento, em comparação com o placebo (p <0,001).

A Figura 7 e a Figura 8 mostram a proporção de pacientes que alcançaram a resposta EASI 75 e a proporção de pacientes com melhora na escala NRS do prurido \geq 4 pontos, respectivamente, até a semana 16.

Tabela 16. Resultados de eficácia de estudos em monoterapia de RINVOQ® (upadacitinibe) na semana 16

Estudo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo tratado						
Número de indivíduos randomizados	281	281	285	278	276	282
% respondedores						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8,4	48,1 ^f	62,0 ^f	4,7	38,8 ^f	52,0 ^f
EASI 75 ^a	16,3	69,6 ^f	79,7 ^f	13,3	60,1 ^f	72,9 ^f
EASI 90 ^a	8,1	53,1 ^f	65,8 ^f	5,4	42,4 ^f	58,5 ^f
EASI 100 ^a	1,8	16,7 ^f	27,0 ^f	0,7	14,1 ^f	18,8 ^f
Escala NRS do pior prurido ^c (melhora \geq 4 pontos)	11,8 N = 272	52,2 ^f N = 274	60,0 ^f N = 280	9,1 N = 274	41,9 ^f N = 270	59,6 ^f N = 280
Escala NRS do pior prurido 0 ou 1 ^d	5,5 N = 275	36,6 ^g N = 279	47,5 ^g N = 282	4,3 N = 277	26,9 ^g N = 275	44,1 ^g N = 281
Mudança percentual média (DP)^e						
EASI	-40,7 (2,28)	-80,2 ^f (1,91)	-87,7 ^f (1,87)	- 34,5(2,59)	-74,1 ^f (2,20)	-84,7 ^f (2,18)
SCORAD	-32,7 (2,33)	-65,7 ^f (1,78)	-73,1 ^f (1,73)	- 28,4(2,50)	-57,9 ^f (2,01)	-68,4 ^f (2,04)
Escala NRS do pior prurido	-26,1 (5,41)	-62,8 ^f (4,49)	-72,0 ^f (4,41)	-17,0 (2,73)	-51,2 ^f (2,34)	-66,5 ^f (2,31)
Abreviações: UPA = upadacitinibe (RINVOQ); PBO = placebo; DP = desvio padrão						
^a Com base no número de indivíduos randomizados						
^b Respondedor foi definido como um paciente com vIGA-AD 0 ou 1 (“sem lesão” ou “quase sem lesão”) e redução \geq 2 pontos em relação ao período basal						
^c N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal \geq 4						
^d N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal \leq 1						
^e % de mudança = mudança percentual média em relação ao período basal						
^f Comparação entre upadacitinibe vs placebo controlada por multiplicidade, p < 0,001						
^g Comparação nominal entre upadacitinibe vs placebo, p < 0,001						

Figure 7. Proporção de pacientes que alcançaram resposta EASI 75 nos estudos de monoterapia

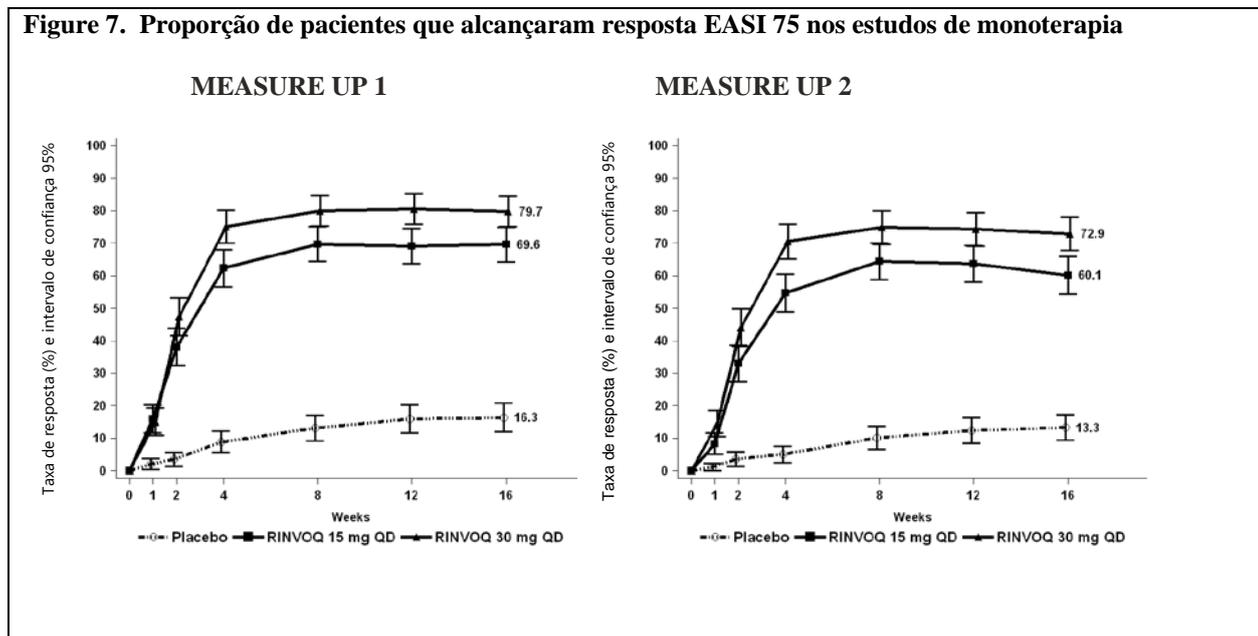
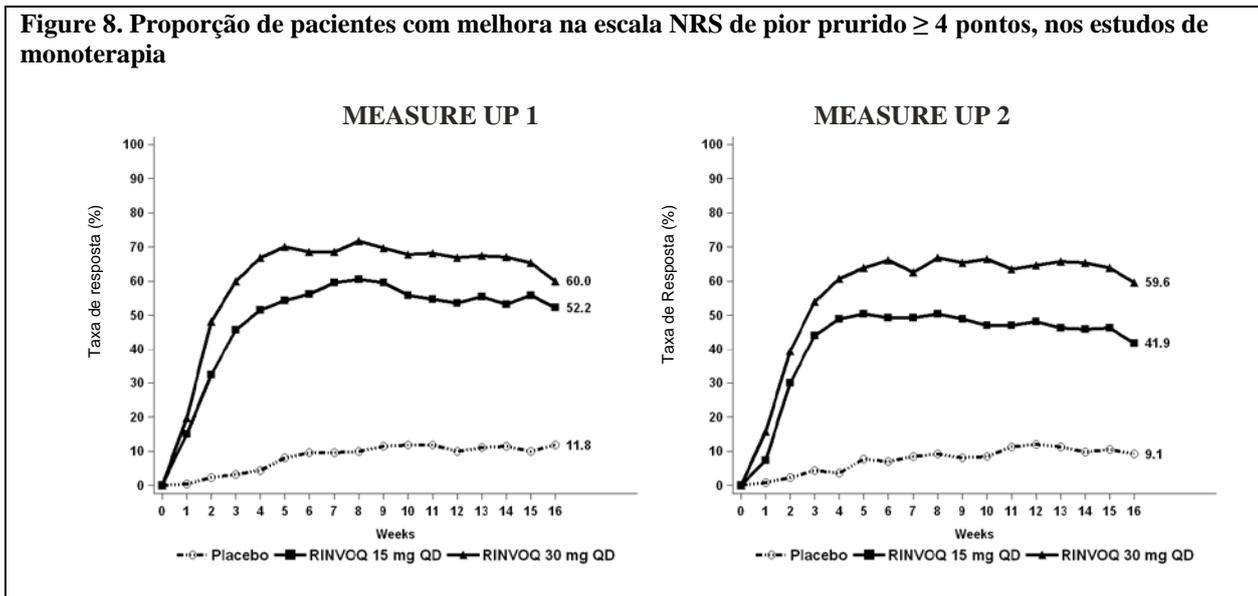


Figure 8. Proporção de pacientes com melhora na escala NRS de pior prurido ≥ 4 pontos, nos estudos de monoterapia



Em ambos os estudos, os resultados obtidos na semana 16 continuaram a ser observados até a semana 52 em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg.

Os efeitos do tratamento em subgrupos (peso, idade, sexo, raça e tratamento sistêmico anterior com imunossupressores) em ambos os estudos foram consistentes com os resultados na população geral do estudo.

Estudo de uso associado a corticosteroides tópicos - CST (AD UP)



No estudo AD UP, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg + corticosteroides tópicos (CST) ou 30 mg + CST obtiveram respostas vIGA-AD 0 ou 1 e EASI 75 em comparação com placebo + CST na semana 16 (Tabela 17). A obtenção da melhora rápida (definida como resposta EASI 75 na semana 2), foi alcançada para ambas as doses em comparação com o placebo + CST ($p < 0,001$). Além disso, a resposta EASI 90 foi alcançada em maior proporção na semana 4, para ambas as doses, em comparação com o placebo + CST ($p < 0,001$).

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg + CST ou 30 mg + CST alcançou uma melhora clinicamente significativa no prurido (definida como uma redução ≥ 4 pontos na escala NRS do pior prurido), em comparação com placebo + CST, na semana 16. A melhora rápida do prurido (definida como uma redução ≥ 4 pontos na escala NRS do pior prurido na semana 1) foi alcançada para ambas as doses, em comparação com placebo + CST ($p < 0,001$).

A Figura 9 e a Figura 10 mostram a proporção de pacientes que alcançaram a resposta EASI 75 e a proporção de pacientes com melhora ≥ 4 pontos na escala NRS do prurido, respectivamente, até a semana 16.

Tabela 17. Resultados de eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) + CST concomitante na semana 16

Grupo tratado	Placebo + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Número de indivíduos randomizados	304	300	297
% respondedores			
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	10,9	39,6 ^f	58,6 ^f
EASI 75 ^a	26,4	64,6 ^f	77,1 ^f
EASI 90 ^a	13,2	42,8 ^f	63,1 ^f
EASI 100 ^a	1,3	12,0 ^g	22,6 ^f
Escala NRS ^c de Pior Prurido (<i>melhora ≥ 4 pontos</i>)	15,0 N=294	51,7 ^f N=288	63,9 ^f N=291
NRS Pior Prurido 0 ou 1 ^d	7,3 N=300	33,1 ^g N=296	43,0 N=293
Mudança percentual média (DP)^e			
EASI	-45,9 (2,16)	-78,0 ^f (1,98)	-87,3 ^f (1,98)
SCORAD	-33,6 (1,90)	-61,2 ^g (1,70)	-71,0 ^g (1,71)
NRS Pior Prurido	-25,1 (3,35)	-58,1 ^f (3,11)	-66,9 ^f (3,12)
<p>Abreviações: UPA= upadacitinibe (RINVOQ); PBO = placebo; DP = desvio padrão</p> <p>^a Com base no número de indivíduos randomizados</p> <p>^b Responder foi definido como um paciente com vIGA-AD 0 ou 1 (“sem lesão” ou “quase sem lesão”) e redução de ≥ 2 pontos em relação ao período basal</p> <p>^c N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é ≥ 4</p> <p>^d N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é > 1</p> <p>^e % de mudança = mudança percentual média em relação ao período basal</p> <p>^f Comparação entre upadacitinibe vs placebo controlada por multiplicidade, p < 0,001</p> <p>^g Comparação nominal entre upadacitinibe vs placebo p < 0,001</p>			

Figura 9. Proporção de pacientes que alcançaram a resposta EASI 75 no estudo AD UP

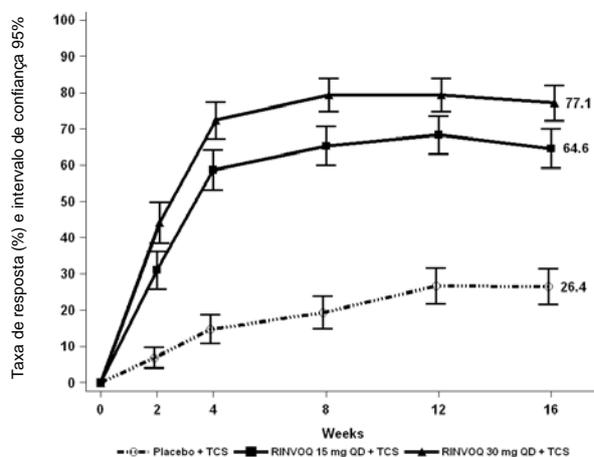
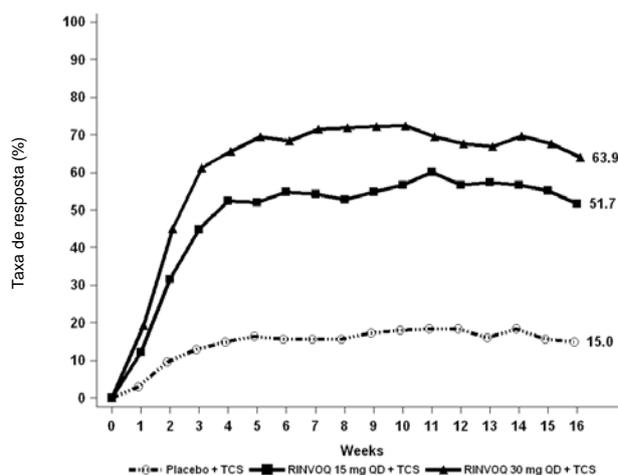


Figura 10. Proporção de pacientes com melhora na escala NRS do pior prurido ≥ 4 pontos no estudo AD UP



Os efeitos do tratamento em diferentes subgrupos (estratificados por peso, idade, sexo, etnia e tratamento sistêmico anterior com imunossuppressores), obtidos no estudo AD UP, foram consistentes com os resultados na população geral do estudo.

Os indivíduos tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg tiveram significativamente mais “dias livres de CST”, com manutenção da resposta EASI 75 (média: 33,5 e 47,5 dias, respectivamente) durante o período de 16 semanas, em comparação com o grupo de placebo (média: 7,9 dias).

Os resultados obtidos na semana 16 continuaram a ser observados até a semana 52 em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg.

Qualidade de vida / resultados relatados pelo paciente

Nos estudos MEASURE UP, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg relataram reduções clinicamente significativas nos sintomas da DA e em seu impacto na qualidade de vida relacionada à saúde, em comparação com o placebo, na semana 16 (Tabela 18). Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) alcançou reduções clinicamente significativas na gravidade dos sintomas da DA, conforme medido pela melhora da dor na pele, avaliada pelas escalas ADerm SS TSS-7 e ADerm SS, em comparação com o placebo, na semana 16. Uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) alcançou reduções clinicamente significativas do impacto da DA no sono, nas atividades diárias e no estado emocional, mensurados pelos diferentes domínios da escala ADerm IS, em comparação com o placebo, na semana 16. Da mesma forma, em comparação com o placebo na semana 16, uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) alcançou melhora clínica significativa da frequência semanal dos sintomas da DA e na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medido pelos escores POEM e DLQI.

Os sintomas de ansiedade e depressão, medidos pelo escore HADS, foram significativamente reduzidos; entre os pacientes com pontuação basal ≥ 8 nas subescalas de ansiedade e depressão do HADS (que equivale ao valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes em uso de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg alcançou pontuações <8 na semana 16, em comparação com o placebo (Tabela 18).

Tabela 18. Resultados relatados pelo paciente nos estudos de monoterapia de RINVOQ® (upadacitinibe) na semana 16

Estudo	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupo de tratamento						
Número de pacientes randomizados	281	281	285	278	276	282
% respondedores						
ADerm-SS TSS-7 (melhora ≥ 28 pontos) ^{a,b}	15,0 N = 226	53,6 ^h N = 233	67,9 ^h N = 246	12,7 N = 244	53,0 ^h N = 230	66,2 ^h N = 234
ADerm-SS Dor cutânea (melhora ≥ 4 pontos) ^a	15,0 N = 233	53,6 ^h N = 237	63,5 ^h N = 249	13,4 N = 247	49,4 ^h N = 237	65,1 ^h N = 238
ADerm-IS Sono (melhora ≥ 12 pontos) ^{a,c}	13,2 N = 220	55,0 ^h N = 218	66,1 ^h N = 218	12,4 N = 233	50,2 ^h N = 219	62,3 ^h N = 228
ADerm-IS Atividades Diárias (melhora ≥ 14) ^{a,d}	20,3 N = 197	65,0 ^h N = 203	73,2 ^h N = 205	18,9 N = 227	57,0 ^h N = 207	69,5 ^h N = 223
ADerm-IS Estado emocional (melhora ≥ 11 -pontos) ^{a,e}	19,8 N = 212	62,6 ^h N = 227	72,6 ^h N = 226	16,7 N = 234	57,0 ^h N = 228	71,5 ^h N = 228
DLQI	4,4	30,3 ^h	41,5 ^h	4,7	23,8 ^h	37,9 ^h

<i>(DLQI 0/1)^f</i>	N= 252	N= 258	N= 261	N= 257	N= 252	N= 256
DLQI (<i>melhora ≥ 4 pontos</i>) ^a	29,0 N= 250	75,4 ^h N= 254	82,0 ^h N= 256	28,4 N= 250	71,7 ^h N= 251	77,6 ^h N= 251
POEM (<i>melhora ≥ 4-pontos</i>) ^a	22,8 N= 276	75,0 ^h N= 278	81,4 ^h N= 280	28,7 N= 268	70,9 ^h N= 268	83,5 ^h N= 269
HADS (<i>HADS-A < 8 e HADS-D < 8</i>) ^g	14,3 N = 126	45,5 ^h N = 145	49,2 ^h N = 144	11,4 N = 140	46,0 ^h N = 137	56,1 ^h N = 146
<p>Abreviações: UPA= upadacitinibe (RINVOQ®); PBO = placebo Os limiares especificados correspondem à diferença mínima clinicamente importante (MCID) e foram usados para determinar a resposta.</p> <p>^a N = número de pacientes cuja pontuação basal é maior ou igual ao MCID. ^b ADerm-SS TSS-7 avalia o prurido durante o sono e enquanto acordado, dor na pele, fissuras, dor causada pelas fissuras, xerose cutânea e descamação devido à DA. ^c ADerm-IS Sono avalia a dificuldade em adormecer, o impacto no sono e o despertar noturno devido à DA.^d ADerm-IS Atividades Diárias avalia o efeito da DA nas atividades domésticas, atividades físicas, atividades sociais e na concentração. ^e O ADerm-IS estado emocional avalia a autoconsciência, o constrangimento e a tristeza devido à DA. ^f N = número de pacientes cuja pontuação basal do DLQI é > 1. ^g N = número de pacientes cuja HADS-A ou HADS-D basal é ≥ 8. ^h Comparação de upadacitinibe vs placebo controlada por multiplicidade, p <0,001.</p>						

População pediátrica com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes)

Um total de 344 pacientes com idade entre 12 e 17 anos (adolescentes) com dermatite atópica moderada a grave foram randomizados, nos três estudos de fase 3, para receber 15 mg (N = 114) ou 30 mg (N = 114) de RINVOQ® (upadacitinibe) ou placebo (N = 116), em monoterapia ou em combinação a corticosteroides tópicos. A eficácia foi consistente entre adolescentes e adultos (Tabela 16). O perfil de eventos adversos em adolescentes foi, no geral, semelhante ao dos adultos. A segurança e eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) e peso inferior a 40 kg e em pacientes com menos de 12 anos de idade, com dermatite atópica, não foram estabelecidas.

Tabela 19. Resultados de eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças a partir de 12 anos (adolescentes) na semana 16

Estudo	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + CST	UPA 15 mg + CST
Número de pacientes com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) randomizados	40	42	36	33	40	39
% respondedores						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	7,5	38,1	2,8	42,4	7,5	30,8
EASI 75 ^a	8,3	71,4	13,9	66,7	30,0	56,4
Escala NRS do pior prurido ^c (<i>melhora</i> ≥ 4-pontos))	15,4 N = 39	45,0 N = 40	2,8 N = 36	33,3 N = 30	13,2 N = 38	41,7 N = 36
Abreviações: UPA = upadacitinibe (RINVOQ); PBO = placebo						
^a Com base no número de indivíduos randomizados						
^b Respondedor foi definido como um paciente com vIGA-AD 0 ou 1 (“sem lesões” ou “quase sem lesões”) e redução ≥ 2 pontos em uma escala ordinal 0-4						
^c N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é ≥ 4						

Referências Bibliográficas

1. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 23;391(10139):2503-2512
2. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 23;391(10139):2513-2524
3. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL et al. Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 89. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24th, Chicago, IL
4. Fleischmann R, Pangan AL, Mysler E et al. A Phase 3, Randomized Double-Blind Study Comparing Upadacitinib to Placebo and to Adalimumab, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 890. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24th, Chicago, IL.
5. Smolen JS, Cohen S, Emery P, Rigby WFC, Tanaka Y, Zhang Y, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Pangan AL. Upadacitinib As Monotherapy: A Phase 3 Randomized Controlled Double-Blind Study in

Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 889. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24th, Chicago, IL.

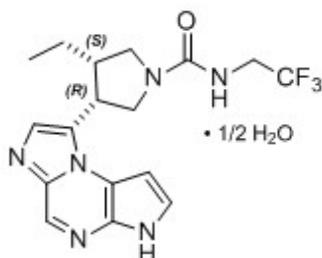
6. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu CY, Hong HC, Katoh N, Paller AS, Calimlim B, Gu Y, Hu X, Liu M, Yang Y, Liu J, Tenorio AR, Chu AD, Irvine AD. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168.
7. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, Hendrickson BA, Ladizinski B, Chu AD, Silverberg JI. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181.
8. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, Rosmarin D, Lynde C, Liu J, Gamelli A, Zeng J, Ladizinski B, Chu AD, Reich K. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug 14:S0091-6749(21)01212-4.
9. SELECT-PsA 1. McInnes, IB, F.R.C.P. Anderson JK et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39. DOI: 10.1056/NEJMoa2022516.
10. SELECT-PsA 2. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;**80**:312–320. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218870
11. SELECT-AXIS 1. Van der Heijde D, Song In-Ho, Pangan AL et.al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 394: 2108–17
12. SELECT-AXIS 1 1 ano e extensão. Deodhar A, Van der Heijde D, Sieper J, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 74, No. 1, January 2022, pp 70–80. DOI 10.1002/art.41911

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RINVOQ® (upadacitinibe) é formulado com upadacitinibe, um inibidor de JAK.

Upadacitinibe é um pó branco a marrom claro com o seguinte nome químico: (3*S*,4*R*)-3-Etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina-8-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida hidratada (2:1). A potência de upadacitinibe se baseia em upadacitinibe anidro. A solubilidade de upadacitinibe em água é de 38 a menos de 0,2 mg/mL na variação de pH de 2 a 9 a 37°C.

Upadacitinibe possui um peso molecular de 389,38 g/mol e uma fórmula molecular de C₁₇H₁₉F₃N₆O • ½ H₂O. A estrutura química de upadacitinibe é:



Os comprimidos revestidos de liberação prolongada não contêm glúten.

Mecanismo de ação

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1. Janus Quinases (JAKs) são importantes enzimas intracelulares que transmitem sinais de citocinas ou de fatores de crescimento envolvidos em uma ampla gama de processos celulares, incluindo respostas inflamatórias, hematopoiese e vigilância imunológica. A família JAK de enzimas contém quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que sinalizam em pares para fosforilar e ativar transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Esta fosforilação, por sua vez, modula a expressão gênica e a função celular. JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, ao passo que JAK2 é importante para maturação de eritrócitos, e os sinais de JAK3 desempenham um papel na imunovigilância e função de linfócitos.

O upadacitinibe inibe de modo mais potente JAK1 em comparação a JAK2 e JAK3. Em ensaios de potência celular que se correlacionam com respostas farmacodinâmicas in vivo, o upadacitinibe demonstrou 50–70 vezes maior seletividade para JAK1 em relação a JAK2 e >100 vezes para JAK1 em relação a JAK3.

A patogênese da dermatite atópica é orquestrada por citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- γ) que transduzem sinais por meio da via JAK1. A inibição da JAK1, realizada por upadacitinibe, reduz a sinalização de muitos mediadores que desencadeiam e melhoram os sinais e sintomas da dermatite atópica, entre eles, lesões cutâneas eczematosas e prurido.

Farmacodinâmica

- Inibição de STAT3 induzida por IL-6 e fosforilação de STAT5 induzida por IL-7

Em voluntários saudáveis, a administração de upadacitinibe (formulação de liberação imediata) resultou em uma inibição dependente de dose e de concentração da STAT3 induzida por IL-6 (JAK1/JAK2) e da fosforilação de STAT5 induzida por IL-7 (JAK1/JAK3) no sangue total. A inibição máxima foi observada 1 hora após a administração, que retornou próximo do valor basal até o final do intervalo de administração.

- Linfócitos

Em pacientes com artrite reumatoide, o tratamento com upadacitinibe foi associado a um aumento pequeno e temporário na CAL (contagem absoluta de linfócitos) média desde o valor basal até a Semana 36, que gradualmente retornou aos níveis basais ou próximos destes com a continuação do tratamento.

- Imunoglobulinas

Em pacientes com artrite reumatoide, pequenas reduções a partir do valor basal nos níveis médios de IgG e IgM foram observadas com o tratamento com upadacitinibe no período controlado; contudo, os valores médios na visita basal e em todas as visitas estiveram dentro da variação de referência normal.

- hsPCR

Em pacientes com artrite reumatoide, o tratamento com upadacitinibe foi associado a reduções significativas a partir do valor basal nos níveis médios de hsPCR logo na Semana 1, que foram mantidas com a continuação do tratamento.

- Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de upadacitinibe no intervalo QTc foi avaliado em indivíduos que receberam doses únicas e múltiplas de upadacitinibe. O upadacitinibe não prolonga o intervalo QTc em concentrações plasmáticas terapêuticas ou supraterapêuticas.

- Estudo com vacinas

A influência de RINVOQ® (upadacitinibe) na resposta humoral após a administração da vacina contra herpes zoster com glicoproteína E recombinante adjuvante foi avaliada em 93 pacientes com artrite reumatoide sob tratamento estável com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg. 98% dos pacientes (n=91) estavam em uso concomitante de metotrexato. 49% dos pacientes estavam em uso de corticosteroides orais no início do estudo. A vacinação resultou em uma resposta humoral satisfatória, 4 semanas após a 2ª dose de vacinação, em 88% (IC 95%: 81,0, 94,5) dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg. A influência de RINVOQ® (upadacitinibe) na resposta humoral após a administração da vacina pneumocócica conjugada 13-valente inativada foi avaliada em 111 pacientes com artrite reumatoide sob tratamento estável com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (n = 87) ou 30 mg (n = 24). 97% dos pacientes (n = 108) estavam em uso concomitante de metotrexato. A vacinação resultou em uma resposta humoral satisfatória em 67,5% (IC 95%: 57,4, 77,5) e 56,5% (IC 95%: 36,3, 76,8) dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

- Farmacocinética

As exposições plasmáticas ao upadacitinibe são proporcionais à dose na variação de dose terapêutica. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em 4 dias, com acúmulo mínimo após administrações múltiplas uma vez ao dia. As propriedades farmacocinéticas de RINVOQ® (upadacitinibe) são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20. Propriedades farmacocinéticas de RINVOQ® (upadacitinibe)

Absorção	
T _{max} (h)	2-4
Efeito de refeição hipercalórica (em relação ao jejum)	Sem efeito clinicamente relevante AUC: ↑ 29%, C _{max} ↑ 39%
Distribuição	
% Ligada às proteínas plasmáticas humanas	52
Proporção sangue-plasma	1,0
Metabolismo	
Metabolismo	CYP3A4, CYP2D6 (menor) Sem metabólitos ativos
Eliminação	
t _{1/2} de eliminação de fase terminal (h)	9-14
Clearance oral aparente (L/h)	40,5
Variabilidade interindividual no clearance em pacientes com artrite reumatoide	37
% da dose excretada não metabolizada na urina ^a	24
% da dose excretada não metabolizada nas fezes ^a	38
% da dose excretada como metabólitos ^a	34
^a Com base na administração de dose única de [¹⁴ C] upadacitinibe solução de liberação imediata em um estudo de equilíbrio de massa	

Farmacocinética em populações especiais

- Comprometimento renal

A AUC do upadacitinibe foi 18%, 33% e 44% mais elevada em indivíduos com comprometimento renal leve, moderado e grave, respectivamente, em comparação a indivíduos com função renal normal. A C_{max} do upadacitinibe foi similar em indivíduos com função renal normal e comprometida. Consulte a dose recomendada para pacientes com comprometimento renal em 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

- Comprometimento hepático

O comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B) não possuem efeito clinicamente relevante na exposição ao upadacitinibe. A AUC do upadacitinibe foi 28% e 24% mais elevada em indivíduos com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, em comparação a indivíduos com função hepática normal. A C_{max} do upadacitinibe não foi alterada em indivíduos com comprometimento hepático leve e 43% mais elevada em indivíduos com comprometimento hepático moderado em comparação a indivíduos com função hepática normal. O upadacitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C).

- Fatores intrínsecos

Idade, sexo, peso corporal, raça e etnia não possuem um efeito clinicamente significativo na exposição à upadacitinibe. A farmacocinética do upadacitinibe é consistente em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e dermatite atópica.

- Interações medicamentosas

Potencial para outras drogas afetarem a farmacocinética do upadacitinibe

O upadacitinibe é metabolizado *in vitro* pela CYP3A4, com uma contribuição menor pela CYP2D6. O efeito de drogas administradas concomitantemente nas exposições plasmáticas do upadacitinibe é apresentado na Tabela 21.

Tabela 21. Alteração na farmacocinética de upadacitinibe na presença de drogas administradas concomitantemente

Droga administrada concomitantemente	Regime droga administrada concomitantemente	de Regime de upadacitinibe	de N	Proporção (IC de 90%) ^a		Impacto Clínico
				C_{max}	AUC	
cetoconazol	400 mg uma vez ao dia x 6 dias	Dose única de 3 mg ^b	11	1,70 (1,55-1,89)	1,75 (1,62-1,88)	A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg, uma vez ao dia. Utilizar com cautela se utilizado cronicamente.
rifampicina	600 mg uma vez ao dia x 9 dias	Dose única de 12 mg ^b	12	0,49 (0,44-0,55)	0,39 (0,37-0,42)	Poderá reduzir a eficácia

IC: Intervalo de confiança

^a As proporções para C_{max} e AUC comparam a administração concomitante da medicação com upadacitinibe vs. administração de upadacitinibe isoladamente.

^b O upadacitinibe foi administrado como uma formulação de liberação imediata.

O metotrexato, inibidores de transportadores de OATP1B e medicamentos modificadores de pH (por exemplo, antiácidos ou inibidores da bomba de próton) não causam efeito nas exposições plasmáticas de upadacitinibe. O fenótipo metabólico CYP2D6 não causou efeito na farmacocinética de upadacitinibe.

indicando que inibidores da CYP2D6 não causam efeito clinicamente relevante nas exposições a upadacitinibe.

Potencial para upadacitinibe afetar a farmacocinética de outras drogas

O efeito de upadacitinibe nas exposições plasmáticas de outras drogas é apresentado na Tabela 22.

Tabela 22. Alteração na farmacocinética de droga administradas concomitantemente na presença de upadacitinibe

Droga administrada concomitantemente	Regime droga administrada concomitantemente	de	Regime de upadacitinibe	de	N	Proporção (IC de 90%) ^a		Impacto Clínico
						C _{max}	AUC	
midazolam	Dose única de 5 mg	de	30 mg uma vez ao dia x 10 dias		20	0,74 (0,68-0,80)	0,74 (0,68-0,80)	Sem ajuste de dose
rosuvastatina	Dose única de 5 mg	de	30 mg uma vez ao dia x 10 dias		12	0,77 (0,63-0,94)	0,67 (0,56-0,82)	Sem ajuste de dose
atorvastatina	Dose única de 10 mg	de	30 mg uma vez ao dia x 10 dias		24	0,88 (0,79-0,97)	0,77 (0,70-0,85)	Sem ajuste de dose

IC: Intervalo de confiança
^a As proporções para C_{max} e AUC comparam a administração concomitante da medicação com upadacitinibe vs. a administração da medicação isoladamente.

O upadacitinibe não possui efeitos relevantes nas exposições plasmáticas a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ou drogas substratos para o metabolismo pela CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 ou CYP2C9.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RINVOQ[®] (upadacitinibe) não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- pacientes com insuficiência hepática grave;
- hipersensibilidade ao upadacitinibe (substância ativa) ou aos excipientes da fórmula (listados no item COMPOSIÇÃO);
- pacientes com tuberculose ativa (TB) ou infecções graves ativas;
- gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave, pacientes com tuberculose ativa ou infecções graves ativas.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves: foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo RINVOQ[®] (upadacitinibe). As infecções graves mais comuns relatadas com RINVOQ[®] (upadacitinibe) incluíram pneumonia e celulite (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatomos, candidíase oral/esofágica e criptococos foram relatadas com RINVOQ[®] (upadacitinibe).

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser evitado em pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes:

- com infecção crônica ou recorrente;
 - que foram expostos à tuberculose;
 - com histórico de infecção grave ou oportunista;
 - que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas;
- ou
- com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção.

Uma taxa mais alta de infecções graves foi observada com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser interrompido se o paciente desenvolver uma infecção grave ou oportunista. O paciente que desenvolver uma nova infecção durante tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo apropriado para um paciente com comprometimento imunológico; a terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser interrompido se o paciente não estiver respondendo à terapia antimicrobiana RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser reiniciado após o controle da infecção.

Tuberculose: Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Os pacientes deverão ser testados para rastrear a presença tuberculose (TB) antes de iniciar RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser administrado a pacientes com TB ativa. A terapia antituberculose deve ser considerada antes do início da administração de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.

Recomenda-se consultar com médico com experiência no tratamento de TB para auxiliar na decisão se o início da terapia antituberculose é adequado para o paciente em questão.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas da TB, incluindo pacientes com teste negativo para infecção latente por TB antes do início da terapia.

Reativação viral: reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus da herpes (por exemplo, herpes zoster), foi relatada em estudos clínicos (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) no Japão. Caso um paciente desenvolva herpes zoster, considerar a interrupção temporária de RINVOQ® (upadacitinibe) até a resolução do episódio.

A triagem para hepatite viral e monitoramento quanto à reativação deverão ser realizadas de acordo com as diretrizes clínicas antes do início e durante a terapia com RINVOQ® (upadacitinibe). Pacientes que apresentaram resultados positivos para anticorpo contra hepatite C e RNA do vírus da hepatite C e, antígeno de superfície de hepatite B ou DNA de vírus da hepatite B, foram excluídos dos estudos clínicos. Caso seja detectado DNA de vírus da hepatite B enquanto recebe RINVOQ® (upadacitinibe), um hepatologista deverá ser consultado.

Vacinações: não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas de agentes vivos em pacientes que estão recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). O uso de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapia com RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado. Antes e durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), recomenda-se que o paciente tenha todas as vacinas atualizadas,

incluindo vacinações profiláticas contra zoster, de acordo com as diretrizes de vacinação vigentes (vide 3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudos com vacinas).

Malignidades: o risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento.

Em um grande estudo randomizado com controle ativo com tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento na incidência de malignidade, particularmente câncer de pulmão, linfoma e câncer de pele não melanoma [CPNM], em comparação com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). A maior taxa de malignidade foi observada principalmente em pacientes com 65 anos de idade ou mais e em pacientes que são fumantes ou ex-fumantes de longa data.

Foram observadas malignidades em estudos clínicos de RINVOQ® (upadacitinibe) (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Uma taxa mais alta de malignidades, direcionada por CPNM, foi observada com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Considere os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes de iniciar a terapia em pacientes com uma malignidade conhecida, exceto câncer de pele não melanoma (CPNM) tratado com sucesso ou ao considerar manter o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvam uma malignidade.

Câncer de pele não melanoma (CPNM): cânceres de pele não melanoma foram reportados em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe). Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam maior risco para o câncer de pele.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): em um grande estudo randomizado com controle ativo com tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observado um aumento da incidência de MACE, incluindo infarto do miocárdio (IM), em comparação com bloqueadores de TNF. A taxa mais alta de MACE foi observada principalmente em pacientes com 65 anos de idade ou mais, pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica e pacientes com outros fatores de risco cardiovascular (como fumantes ou ex-fumantes de longa data).

Considere os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes de iniciar a terapia em pacientes com fatores de risco cardiovascular ou ao considerar a continuação do RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvem MACE.

Parâmetros laboratoriais:

- **Neutropenia:** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a uma maior incidência de neutropenia (CAN <1000 células/mm³). Não houve associação clara entre as baixas contagens de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves.

- **Linfopenia:** as contagens de linfócitos <500 células/mm³ foram reportadas em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe). Não houve associação clara entre as baixas contagens de linfócitos e a ocorrência de infecções graves.

- **Anemia:** foram reportadas reduções nos níveis de hemoglobina para <8 g/dL em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe).

A maior parte das alterações laboratoriais hematológicas mencionadas anteriormente foi temporária e se resolveu com interrupção temporária do tratamento.

Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente. O tratamento não deverá ser iniciado ou deverá ser temporariamente interrompido em pacientes que atendem aos critérios descritos na Tabela 13 (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

- **Lipídios:** o tratamento com RINVOQ[®] (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Aumentos no colesterol LDL foram reduzidos aos níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatina. O efeito das elevações nos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado.

Os pacientes deverão ser monitorados por 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente, de acordo com as diretrizes clínicas internacionais para hiperlipidemia.

- **Elevações de enzimas hepáticas:** o tratamento com RINVOQ[®] (upadacitinibe) foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas em comparação ao placebo.

Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente. Recomenda-se a investigação da causa da elevação das enzimas hepáticas para identificar possíveis causas de lesão hepática induzida pelo medicamento.

Caso sejam observados aumentos de ALT ou AST durante o tratamento de rotina do paciente e haja suspeita de lesão hepática induzida por droga, RINVOQ[®] (upadacitinibe) deverá ser interrompido até que este diagnóstico seja descartado.

- **Tromboembolismo venoso:** foram relatados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam inibidores de JAK, incluindo upadacitinibe. O upadacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de TVP / EP.

Em um grande estudo randomizado com controle ativo de tofacitinibe (um outro inibidor de JAK), em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais e, com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma incidência aumentada de tromboembolismo venoso dependente da dose de tofacitinibe em comparação com bloqueadores de TNF.

Se ocorrerem características clínicas da TVP / EP, o tratamento com upadacitinibe deve ser temporariamente interrompido e os pacientes devem ser avaliados imediatamente, seguido de tratamento apropriado.

- **Toxicidade embrio-fetal:** RINVOQ[®] (upadacitinibe) pode causar danos ao feto com base em estudos realizados em animais. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas do potencial risco ao feto e devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva (vide Cuidados e advertências para populações especiais - Gravidez).

- **Reações de hipersensibilidade:** reações graves de hipersensibilidade, como anafilaxia e angioedema, foram relatadas em pacientes que receberam RINVOQ[®] (upadacitinibe) em estudos clínicos. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, descontinuar RINVOQ[®] (upadacitinibe) e instituir a terapia apropriada (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

- **Perfurações gastrointestinais:** eventos de perfurações gastrointestinais foram relatados em estudos clínicos (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”) e em fontes pós-comercialização. RINVOQ[®] (upadacitinibe) deve ser usado com cautela em pacientes que possam estar em risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, pacientes com doença diverticular, história de diverticulite ou que estejam tomando medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides ou opioides). Pacientes que apresentam sinais e sintomas abdominais de início recente devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal

- **Medicamentos imunossupressores:** a combinação com outros potentes imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, tacrolimo e DMARDs biológicas ou inibidores de JAK não foi avaliada em estudos clínicos e não é recomendada uma vez que o risco de imunossupressão aditiva não pode ser excluído.

Cuidados e advertências para populações especiais:

- Uso em idosos

Pacientes com 65 anos de idade ou mais podem ter maior risco de infecções, problemas cardíacos, incluindo ataque cardíaco e alguns tipos de câncer. Seu médico discutirá com você se RINVOQ® (upadacitinibe) é apropriado para você.

- Uso pediátrico

Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica: não é recomendado o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado nesta faixa etária.

Dermatite atópica: não é recomendado o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso corporal menor que 40 kg. RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado nestes grupos.

- Mulheres em idade fértil: as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 semanas após a dose final de upadacitinibe. Pacientes pediátricas do sexo feminino e/ou seus pais/cuidadores devem ser informadas sobre a necessidade de contatar o médico pediatra assim que a paciente apresentar menarca enquanto estiver tomando upadacitinibe.

- Gravidez: não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de upadacitinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA). O upadacitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos com efeitos nos ossos de fetos de ratos e no coração de fetos de coelhos quando expostos no útero.

Upadacitinibe é contraindicado durante a gravidez (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Se uma paciente engravidar enquanto estiver utilizando upadacitinibe, os pais devem ser informados do potencial risco para o feto.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Fertilidade: o efeito de upadacitinibe na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos em relação à fertilidade (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

- Lactação: não se sabe se o upadacitinibe/metabólitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de upadacitinibe no leite (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

Um risco aos neonatos/bebês não pode ser descartado. RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser utilizado durante a amamentação. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com upadacitinibe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: RINVOQ® (upadacitinibe) não possui efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

O upadacitinibe é teratogênico em ratos e coelhos (vide item “Gravidez”).

Upadacitinibe não teve efeito na fertilidade em ratos machos ou fêmeas em exposições até aproximadamente 21 e 43 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 30 mg em machos e fêmeas, respectivamente, com base na AUC em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial. Os aumentos relacionados com a dose nas reabsorções fetais associadas a perdas pós-implantação neste estudo de fertilidade em ratos foram atribuídos aos efeitos no desenvolvimento/teratogênicos de

upadacitinibe. Não foram observados efeitos adversos em exposições abaixo da exposição clínica (com base na AUC). Perdas pós-implantação foram observadas em exposições 11 vezes da exposição clínica na MRHD de 30 mg (com base na AUC).

Em estudos de desenvolvimento embrionário em animais, upadacitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos. Upadacitinibe resultou em aumentos de malformações esqueléticas em ratos em 1,6 e 0,8 vezes a exposição clínica (baseada em AUC) nas doses de 15 e 30 mg (MRHD), respectivamente. Em coelhos foi observada uma incidência aumentada de malformações cardiovasculares em 15 e 7,6 vezes a exposição clínica nas doses de 15 e 30 mg (baseada em AUC), respectivamente. Nenhuma toxicidade de desenvolvimento foi observada em aproximadamente 0,15 vezes (rato) e em exposição semelhante em coelhos como as exposições no MRHD de 30 mg. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratas grávidas, a administração oral de upadacitinibe em exposições de aproximadamente 1,4 vezes a MRHD de 30 mg resultou em nenhum efeito materno, nenhum efeito no parto, lactação ou comportamento materno e nenhum efeito na prole.

Após a administração de upadacitinibe a ratas lactantes, as concentrações de upadacitinibe no leite ao longo do tempo geralmente são paralelas às do plasma, com exposição aproximadamente 30 vezes maior no leite em relação ao plasma materno. Aproximadamente 97% do material relacionado ao upadacitinibe no leite era a molécula original, upadacitinibe.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de upadacitinibe foi avaliado em ratos Sprague-Dawley e camundongos transgênicos rasH2. Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratos machos ou fêmeas que receberam upadacitinibe por até 101 semanas em doses orais de até 15 ou 20 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 4 e 10 vezes a dose clínica de 15 mg e, 2 e 5 vezes a dose clínica de 30 mg com base em uma AUC para machos e fêmeas, respectivamente). Não foi observada evidência de tumorigenicidade em camundongos transgênicos rasH2 que receberam upadacitinibe por 26 semanas em doses orais de até 20 mg/kg/dia em camundongos machos ou fêmeas.

Mutagenicidade

O upadacitinibe não foi mutagênico ou genotóxico com base nos resultados de testes in vitro e in vivo para mutações gênicas e aberrações cromossômicas.

Comprometimento da fertilidade

O upadacitinibe não causou efeito na fertilidade em ratos machos ou fêmeas em doses de até 50 mg/kg/dia em machos e 75 mg/kg/dia em fêmeas em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial. Os aumentos relacionados à dose nas reabsorções fetais associadas a perdas pós-implantação nas doses de 25 e 75 mg/kg/dia neste estudo foram atribuídos aos efeitos no desenvolvimento/teratogênicos de upadacitinibe em ratos.

Farmacologia e/ou toxicologia em animais

Em estudos não clínicos em animais, foram observadas reduções nos linfócitos circulantes e celularidade de tecidos linfoides, bem como supressão da eritropoiese, em ratos e cães em doses clinicamente relevantes. Foram observados efeitos secundários relacionados a infecções oportunistas, como demodicose (sarna) em cães, em exposições aproximadamente duas vezes a exposição esperada (AUC) na dose clínica de 15 mg, e em exposições similares à exposição esperada com a dose clínica de 30 mg

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores potentes de CYP3A4

A exposição ao upadacitinibe é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, claritromicina e toranja) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, deverá ser utilizado com cautela em pacientes que recebem tratamento crônico com inibidores potentes da CYP3A4. RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia, não é

recomendado para pacientes que estão em tratamento crônico com inibidores potentes da CYP3A4. Alimentos e bebidas que contenham toranja (grapefruit) devem ser evitados durante o tratamento com upadacitinibe.

Indutores potentes da CYP3A4

A exposição ao upadacitinibe é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), o que poderá causar redução do efeito terapêutico de RINVOQ® (upadacitinibe) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Os pacientes deverão ser monitorados quanto a alterações na atividade da doença caso RINVOQ® (upadacitinibe) seja administrado concomitantemente com indutores potentes de CYP3A4.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento apresenta 36 meses de validade.

Após aberto, válido por 60 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O comprimido revestido de liberação prolongada apresenta coloração roxa biconvexo, oblongo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação ‘a15’ em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose recomendada

O tratamento com o RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento das condições para as quais o upadacitinibe é indicado.

Artrite Reumatoide

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia. A dose máxima não deve exceder 15 mg/dia. Aproximadamente 80% do upadacitinibe presente no comprimido de liberação prolongada é liberado em 8 horas.

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras DMARDs convencionais sintéticas.

Artrite Psoriásica

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com DMARDs não biológicas.

Espondilite Anquilosante

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

Espondiloartrite axial não radiográfica

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia.

Dermatite Atópica

Adultos

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg ou 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia, em pacientes adultos. A escolha da dose deve ser realizada pelo médico, com base na condição individual do paciente.

- uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença;
- uma dose de 30 mg (equivalente a 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada), uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com resposta inadequada à dose de 15 mg, uma vez ao dia;
- a menor dose eficaz para manter a resposta deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg, uma vez ao dia.

Pediátrica a partir de 12 anos (adolescentes)

A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos e com peso corporal de, no mínimo, 40 kg.

RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos e com peso corporal menor que 40 kg.

Uso concomitante de terapias tópicas

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser usado com ou sem o uso associado de corticosteroides tópicos. Inibidores da calcineurina tópicos podem ser usados em áreas sensíveis como rosto, pescoço, áreas intertriginosas e genitais.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) em qualquer paciente que não demonstre evidência de benefício terapêutico após 12 semanas de tratamento.

Administração

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimento.

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro, com água, aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Iniciação da Dose

Recomenda-se que RINVOQ® (upadacitinibe) não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm³ ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL (vide itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Dose esquecida

Se uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) for esquecida, e faltam mais de 10 horas para a próxima dose programada, o paciente deverá tomar uma dose o mais rápido possível e, em seguida, tomar a próxima dose no horário usual. Se uma dose for esquecida e faltarem menos de 10 horas para a próxima dose programada, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar apenas uma única dose, como de costume, no dia seguinte. O paciente não deve dobrar uma dose para compensar uma dose esquecida.

Interrupção de dose

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave até que esta seja controlada (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A interrupção do tratamento pode ser necessária para o manejo de anormalidades laboratoriais, conforme descrito na Tabela 23, a seguir:

Tabela 23. Interrupções de dose recomendadas para anormalidades laboratoriais

Valor laboratorial	Medida
Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAN for <1000 células/mm ³ e poderá ser reiniciado após o retorno da CAN acima deste valor
Contagem Absoluta de Linfócitos (CAL)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAL for <500 células/mm ³ e poderá ser reiniciado após o retorno da CAL acima deste valor
Hemoglobina (Hb)	O tratamento deverá ser interrompido se a Hb for < 8 g/dL e poderá ser reiniciado após o retorno da Hb acima deste valor
Transaminases hepáticas	O tratamento deverá ser interrompido temporariamente se houver suspeita de lesão hepática induzida por droga

Administração em populações especiais

- Pacientes pediátricos

Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica: a segurança e a eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes de 0 a menores que 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Dermatite atópica: a segurança e a eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) e peso corporal menor que 40 kg e em crianças de 0 a menores de 12 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis nestes grupos.

- Pacientes idosos: dos 4.381 pacientes tratados nos cinco estudos clínicos de fase 3 para artrite reumatoide, um total de 906 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 1.827 pacientes tratados nos dois estudos clínicos de fase 3 de artrite psoriásica, um total de 274 pacientes tinha 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças na efetividade entre estes pacientes e pacientes mais jovens; no entanto, houve uma taxa mais elevada de eventos adversos gerais, incluindo infecções graves, em idosos.

Dos 2.485 pacientes tratados nos estudos clínicos de fase 3 para dermatite atópica, 115 tinham 65 anos ou mais. Em idosos, foi observada uma taxa mais elevada de eventos adversos gerais em comparação com pacientes mais jovens e no grupo do RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com o grupo de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

Existem dados limitados em pacientes com 75 anos ou mais.

Pacientes com comprometimento renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. A dose recomendada para pacientes com comprometimento renal grave é de 15 mg uma vez ao dia. O uso de RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em indivíduos com nefropatia em estágio terminal. A hemodiálise não deverá causar um efeito clinicamente relevante nas exposições plasmáticas do upadacitinibe devido à importante contribuição do clearance não renal para a eliminação geral de upadacitinibe (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg não é recomendado para pacientes com comprometimento renal grave.

Pacientes com comprometimento hepático: não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

Artrite Reumatoide

Um total de 4.443 pacientes com artrite reumatoide foi tratado com upadacitinibe em estudos clínicos que representam 5.263 pacientes-ano de exposição a droga, dos quais 2.972 foram expostos a upadacitinibe por no mínimo um ano. Nos estudos de fase 3, 2.630 pacientes receberam no mínimo 1 dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.607 foram expostos por no mínimo um ano.

Três estudos controlados com placebo foram integrados (1.035 pacientes com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia e 1.042 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 12-14 semanas após início do tratamento.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pneumonia, herpes zoster, herpes simples**, candidíase oral.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): neutropenia

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): tosse

- Distúrbios gastrointestinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náusea

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): pirexia

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST, aumento de peso

*ITRS inclui: sinusite aguda, laringite, nasofaringite, dor orofaríngea, faringite, faringotonsilite, rinite, sinusite, tonsilite, infecção viral do trato respiratório superior

** Herpes simples inclui herpes oral

Reações Adversas Específicas

Infecções

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 27,4% em comparação a 20,9% no grupo placebo. Em estudos controlados com metotrexato (MTX), a frequência de infecção em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 19,5% em comparação a 24,0% no grupo MTX. A taxa geral crônica de infecções para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg

entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 (2.630 pacientes) foi de 93,7 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 1,2% em comparação a 0,6% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,4% no grupo MTX. A taxa geral de infecções sérias a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 3,8 eventos a cada 100 pacientes-ano. As infecções sérias relatadas mais frequentemente foram pneumonia e celulite. A taxa de infecções sérias permaneceu estável com a exposição a longo prazo.

Houve uma taxa mais elevada de infecções graves em pacientes com idade ≥ 75 anos, embora os dados sejam limitados.

Tuberculose

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, não houve casos ativos de TB (tuberculose) relatados em qualquer grupo de tratamento. Em estudos controlados com MTX, não houve casos em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou no grupo MTX. A taxa geral de TB (tuberculose) ativa a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,1 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,5% em comparação a 0,3% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve casos de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 0,2% no grupo MTX. A taxa geral de infecções oportunistas a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Malignidades

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de malignidades, excluindo CPNM em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de $< 0,1\%$ em comparação a $< 0,1\%$ no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de malignidades, excluindo CPNM em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,2% no grupo MTX. A taxa geral de incidência de malignidade excluindo CPNM a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, no programa de desenvolvimento clínico, foi de 0,8 a cada 100 pacientes-ano.

Perfurações Gastrointestinais

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de perfurações gastrointestinais no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,2% em comparação a 0% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve perfurações gastrointestinais em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou grupo MTX. A taxa geral de perfuração gastrointestinal a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,08 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Trombose

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, houve dois (0,2%) eventos de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação a um evento (0,1%) no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, houve um evento de trombose venosa (0,2%) em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e não houve eventos no grupo MTX. A taxa geral de incidência de eventos de

trombose venosa a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 a cada 100 pacientes-ano.

Elevações de transaminases hepáticas

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, elevações de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) de ≥ 3 x limite superior da normalidade (ULN) em no mínimo uma medição foram observadas em 2,1% e 1,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,5% e 0,7%, respectivamente, dos pacientes tratados com placebo. A maior parte dos casos de elevações de transaminase hepática foi assintomática e temporária.

Em estudos controlados com MTX, por até 12/14 semanas, elevações de ALT e AST de ≥ 3 x ULN em no mínimo uma medição foram observadas em 0,8% e 0,4% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,9% e 0,9%, respectivamente, dos pacientes tratados com MTX.

O padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram estáveis com o tempo, inclusive em um estudo de extensão a longo prazo.

Elevações lipídicas

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL. As elevações de colesterol LDL e HDL tiveram seu pico até a semana 8 e permaneceram estáveis posteriormente. Em estudos controlados, por até 12/14 semanas, as alterações desde o valor basal nos parâmetros lipídicos em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg são resumidos abaixo:

- Aumento de colesterol LDL médio em 0,38 mmol/L.
- Aumento de colesterol HDL médio em 0,21 mmol/L.
- A proporção LDL/HDL médio permaneceu estável.
- Aumento de triglicerídeos médios em 0,15 mmol/L.

Elevações de creatina fosfoquinase

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, foram observados aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK). Foram relatadas elevações de CPK > 5 x ULN em 1,0% e 0,3% dos pacientes por 12/14 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. A maior parte das elevações > 5 x ULN foi temporária e não necessitou de descontinuação do tratamento. Os valores médios de CPK aumentaram até a semana 4 e então permaneceram estáveis no valor aumentado posteriormente, inclusive com terapia prolongada.

Neutropenia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm³ em no mínimo uma medição em 1,1% e $<0,1\%$ dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a CAN <1.000 células/mm³. O padrão e a incidência de reduções nas contagens de neutrófilos permaneceram estáveis em um valor menor que o basal ao longo do tempo, inclusive com a terapia prolongada.

Linfopenia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ em no mínimo uma medição em 0,9% e 0,7% dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente.

Anemia

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções de hemoglobina abaixo de 8 g/dL em no mínimo uma medição em <0,1% dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo.

Artrite Psoriásica

Um total de 1.827 pacientes com artrite psoriásica foram tratados com upadacitinibe em estudos clínicos representando 1.639,2 pacientes-ano de exposição, dos quais 722 foram expostos ao upadacitinibe por pelo menos um ano. Nos estudos de fase 3, 907 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 359 foram expostos por pelo menos um ano.

Dois estudos controlados por placebo foram integrados (640 pacientes em uso de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, e 635 pacientes em uso de placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 24 semanas após o início do tratamento.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com artrite psoriásica ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Durante o período de 24 semanas controlado com placebo, as frequências de herpes zoster e herpes simples foram > 1% (1,1% e 1,4%, respectivamente) com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 0,8% e 1,3%, respectivamente, com placebo. Também foi observada uma incidência mais alta de acne e bronquite em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (1,3% e 3,9%, respectivamente) em comparação com placebo (0,3% e 2,7%, respectivamente).

Espondilite Anquilosante

Um total de 596 pacientes com espondilite anquilosante foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em dois estudos clínicos, representando 577,3 pacientes-ano de exposição, dos quais 228 foram expostos a RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg por pelo menos um ano.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com espondilite anquilosante ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Não foram identificadas novos achados de segurança.

Espondiloartrite axial não radiográfica

Um total de 187 pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg no estudo clínico, representando 116,6 pacientes-ano de exposição, dos quais 35 foram expostos a RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg por pelo menos um ano.

No geral, o perfil de segurança observado em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica ativa tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes com artrite reumatoide. Nenhuma nova descoberta de segurança foi identificada.

Dermatite Atópica

Um total de 2.893 pacientes com dermatite atópica foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) em estudos clínicos, o equivalente a 2.096 pacientes-ano de exposição, dos quais 614 foram expostos ao upadacitinibe por pelo menos um ano. Nos estudos de fase 3, 1.238 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 246 foram expostos por pelo menos um ano e 1.242 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 263 foram expostos por pelo menos um ano.

Quatro estudos globais controlados com placebo (um estudo de fase 2 e três estudos de fase 3) foram integrados (899 pacientes receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia, 906 pacientes receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, uma vez ao dia e 902 pacientes receberam placebo) para avaliação da segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg em comparação ao placebo por até 16 semanas depois do início do tratamento.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

- Infecções e infestações

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): herpes simples**, herpes zoster, foliculite, influenza.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pneumonia, candidíase oral.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): neutropenia, anemia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): tosse.

- Distúrbios gastrointestinais

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náusea, dor abdominal***.

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): pirexia, fadiga.

- Investigações

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de peso.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): aumento de ALT, aumento de AST.

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): acne.

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): urticária.

- Distúrbios do sistema nervoso:

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): dor de cabeça.

*ITRS inclui: laringite, laringite viral, nasofaringite, dor orofaríngea, abscesso faríngeo, faringite, faringite estreptocócica, faringotonsilite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, rinolaringite, sinusite, amigdalite, amigdalite bacteriana, infecção do trato respiratório superior, faringite viral, infecção do trato respiratório superior.

** Herpes simples inclui herpes genital, herpes simples genital, dermatite herpetiforme, herpes oftálmico, herpes simples, herpes nasal, herpes simples oftálmico, infecção por vírus de herpes, herpes oral.

***Dor abdominal inclui dor abdominal e dor abdominal superior.

O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) no tratamento em longo prazo foi similar ao perfil de segurança observado na semana 16.

Reações adversas específicas

Infecções

Em estudos clínicos controlados com placebo, a frequência de infecção ao longo de 16 semanas nos grupos de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 39% e 43%, respectivamente, em comparação a 30% no grupo placebo. A taxa de infecções em longo prazo para os grupos de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 123,7 e 139,1 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Em estudos clínicos controlados com placebo, a frequência de infecção grave ao longo de 16 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,8% e 0,4%, respectivamente, em comparação com 0,6% no grupo de placebo. A taxa de infecções graves em longo prazo, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 2,4 e 3,4 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente. A infecção grave relatada com mais frequência foi pneumonia.

Tuberculose

Em estudos clínicos controlados por placebo durante 16 semanas, não houve casos ativos de tuberculose relatados em qualquer grupo de tratamento. A taxa geral de tuberculose em longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,1 eventos por 100 pacientes-ano.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)

As infecções oportunistas (excluindo TB e herpes zoster) relatadas nos estudos globais de dermatite atópica foram restritas a casos de eczema herpético. Em estudos clínicos controlados com placebo, a frequência de eczema herpético ao longo de 16 semanas, nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,7% e 0,8%, respectivamente, em comparação com 0,4% no grupo placebo. A taxa de eczema herpético em longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 2,1 e 2,2 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

A taxa de herpes zoster em longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,8 e 5,3 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Malignidade

Em estudos clínicos controlados com placebo, a frequência de malignidades excluindo CPNM ao longo de 16 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0% e 0,4%, respectivamente, em comparação com 0% no grupo de placebo. A taxa de incidência em longo prazo de malignidades excluindo CPNM para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0 e 0,7 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Perfurações gastrointestinais

Não houve casos de perfurações gastrointestinais relatados em qualquer grupo de tratamento.

Trombose

Em estudos controlados por placebo durante 16 semanas, não houve eventos de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, em comparação com 1 evento (0,1%) no grupo placebo. A taxa de incidência de trombose venosa em longo prazo com o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) nos estudos clínicos de dermatite atópica foi <0,1 por 100 pacientes-ano.

Elevações de transaminases hepáticas

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foi observada a elevação de alanina transaminase (ALT) ≥ 3 x limite superior da normalidade (LSN), em pelo menos uma dosagem, em 0,7%, 1,4% e 1,1% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. Nestes ensaios, houve elevações de aspartato transaminase (AST) ≥ 3 x limite superior da normalidade (LSN) em

pelo menos uma dosagem em 1,2%, 1,1% e 0,9% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. A maioria dos casos de elevações das transaminases hepáticas foi assintomática e transitória. O padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram estáveis ao longo do tempo, incluindo em estudos de extensão de longo prazo.

Elevações de lipídios

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos relacionados à dose nas frações lipídicas, incluindo colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL. As alterações nas frações lipídicas, em relação ao período basal, relatadas em estudos controlados por até 16 semanas, resumem-se abaixo:

- O colesterol LDL médio aumentou 0,21 mmol/L e 0,34 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- O colesterol HDL médio aumentou 0,19 mmol/L e 0,24 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
- A razão LDL/HDL média permaneceu estável.
- A média de triglicérides aumentou 0,09 mmol/L e 0,09 mmol/L nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

Pequenos aumentos no colesterol LDL foram observados após a semana 16.

Elevações de creatina fosfoquinase

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, foram observados aumentos dos valores relacionados à dose de creatina fosfoquinase (CPK). Elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 3,3%, 4,4% e 1,7% dos pacientes ao longo de 16 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. A maioria das elevações > 5 x LSN foram transitórias e não exigiram a descontinuação do tratamento.

Neutropenia

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, diminuições relacionadas à dose na contagem de neutrófilos relacionadas à dose, abaixo de 1.000 células/mm³ em pelo menos uma dosagem, ocorreram em 0,4%, 1,3% e 0% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a ANC <1000 células/mm³. O padrão e a incidência de diminuições na contagem de neutrófilos permaneceram estáveis em um valor inferior ao do período basal ao longo do tempo, mesmo com terapia prolongada.

Linfopenia

Em estudos controlados por placebo, por até 16 semanas, diminuições na contagem de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ em pelo menos uma dosagem, ocorreram em 0,1%, 0,3% e 0,1% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente.

Anemia

Em estudos controlados por placebo, a hemoglobina diminuiu para níveis abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma contagem em 0%, 0,1% e 0% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg e placebo, respectivamente.

População pediátrica

Um total de 343 crianças com idades entre 12 e 17 anos (adolescentes) e peso corporal de, pelo menos, 40 kg, com dermatite atópica, foram tratados nos estudos de fase 3. O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi semelhante em crianças a partir de 12 anos (adolescentes) e adultos.

- Experiência pós-marketing

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso, após aprovação de RINVOQ® (upadacitinibe). Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto,

nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O upadacitinibe foi administrado em estudos clínicos em doses equivalentes na AUC diária a até 60 mg, em liberação prolongada, uma vez ao dia. Os eventos adversos foram comparáveis aos observados em doses menores e não foram identificadas toxicidades específicas. Aproximadamente 90% do upadacitinibe na circulação sistêmica é eliminado no período de 24 horas da administração (na variação de doses avaliadas em estudos clínicos). Em caso de uma superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado quanto aos sinais e sintomas de reações adversas. Pacientes que venham desenvolver reações adversas deverão receber tratamento adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.9860.0017

Farm. Resp.: Joyce M. C. Camargo
CRF-SP nº 17.077

Fabricado por:

AbbVie Ireland NL B.V. - Sligo - Irlanda

Embalado por:

AbbVie Inc.
1 N. Waukegan Rd, North Chicago – EUA

Importado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU17



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2020	1940664/20-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/01/2019	0088407/19-4	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	03/02/2020	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
05/01/2021	0049124/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2021	0049124/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2021	VP: Itens 4 e 8 VPS: Itens 2, 3, 5 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
19/08/2021	3268725/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2021	3268725/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2021	VPS: Item 2	VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
08/10/2021	3980365/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2020	4449028/20-3	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	31/05/2021	VPS: Item 7	VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/01/2022	0144212/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2022	0144212/22-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2022	VP: Item 4 VPS: Item 6	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
06/04/2022	1594537/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	1594537/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	VP: Item 3, 4 e 8 VPS: Item 4, 5 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
10/05/2022	2704048/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	3729430/20-0	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	02/05/2022	VP: Item 1, 2, 3, 4, 6 e 8 VPS: Item 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
11/05/2022	2708785/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	3729430/20-0	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	02/05/2022	VP: Item 1, 2, 3, 4, 6 e 8 VPS: Item 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/08/2022	4544798/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2022	4544798/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2022	VP: Item 4 VPS: Item 5	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
30/11/2022	4994512/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/08/2020	2941178/20-5 2941099/20-1	11121 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	31/10/2022	VP: Item 1, 2, 6 e 8 VPS: Item 1, 2, 3, 8 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
16/12/2022	5065034/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/12/2022	5065034/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/12/2022	VP: Item 8 VPS: Item 2 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
29/03/2023	0317151/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2023	0317151/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2023	VP: Item 4 e 6 VPS: Item 3, 5 e 8	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

abbvie

13/06/2023	0600566/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2023	0600566/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2023	VP: Item 4 e 6 VPS: Item 5 e 8	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
04/08/2023	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/08/2023	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/08/2023	VP: Itens 1, 2, 4, 6 e 8 VPS: Itens 1, 2, 3, 5, 8 e 9	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com