RINVOQ®
(upadacitinibe)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

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

APRESENTAÇÕES:
RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.
RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.
RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg em embalagem contendo 28 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 15,4 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).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
upadacitinibe.....30 mg
(equivalente a 30,7 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 e óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:
upadacitinibe.....45 mg
(equivalente a 46,1 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)
Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo 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.

Colite ou retocolite ulcerativa (RCU)
RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica.

Doença de Crohn
RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica.

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)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg MTX Monoterapia	Desfecho primário: Remissão clínica (DAS28-PCR < 2,6) na Semana 24
			Principais desfechos secundários: 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)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg MTX Monoterapia	Desfecho primário: Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) na Semana 14
			Principais desfechos secundários: 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)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg Placebo Em terapia de base com csDMARDs	Desfecho primário: Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) na Semana 12
			Principais desfechos secundários: • Remissão clínica (DAS28-PCR < 2,6) na Semana 12 • ACR20 na Semana 12 • Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 • SF-36 PCS • Rigidez matinal • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1629)	upadacitinibe 15 mg Placebo adalimumabe 40 mg Com terapia de base com MTX	Desfecho primário: Remissão clínica (DAS28-PCR < 2,6) na Semana 12
			Principais desfechos secundários: Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) na Semana 12 Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) 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)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg Placebo Em terapia de base com csDMARDs	Desfecho primário: Baixa atividade da doença (DAS28-PCR ≤ 3,2) na Semana 12
			Principal desfecho secundário: Δ Função física (HAQ-DI) na Semana 12 ACR20 na Semana 12 SF-36PCS

Abreviações: ACR20 (ou 50) = melhora de ≥ 20% (ou ≥ 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

[a]Pacientes não haviam sido tratados anteriormente com MTX ou receberam não mais que 3 doses semanais de MTX
[b]Pacientes que apresentaram resposta inadequada a MTX
[c] Pacientes com resposta inadequada a csDMARDs; pacientes com exposição anterior a no máximo uma

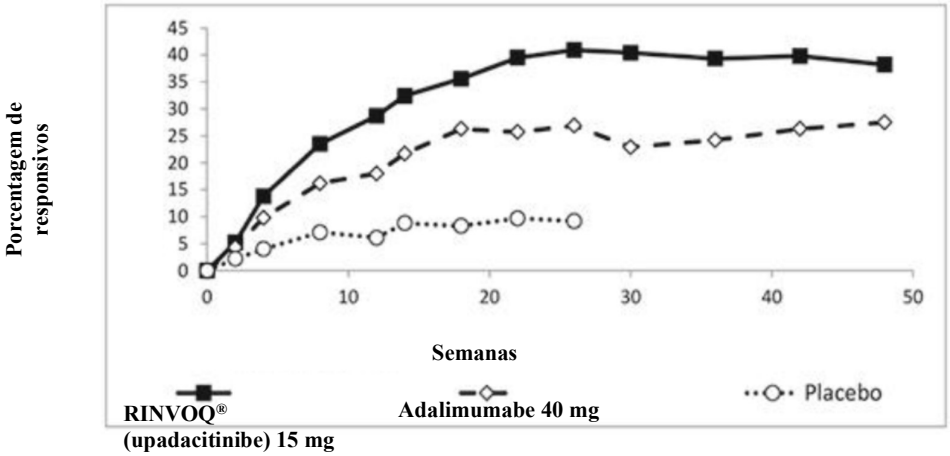
bDMARD foram elegíveis (até 20% do número total de pacientes), caso tivessem exposição limitada (< 3 meses) ou tivessem que descontinuar a bDMARD devido à intolerância
[d] Pacientes com resposta inadequada a MTX; pacientes com exposição anterior a no máximo uma bDMARD (exceto adalimumabe) foram elegíveis (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 ≤ 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 ≤ 2,8, SDAI ≤ 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

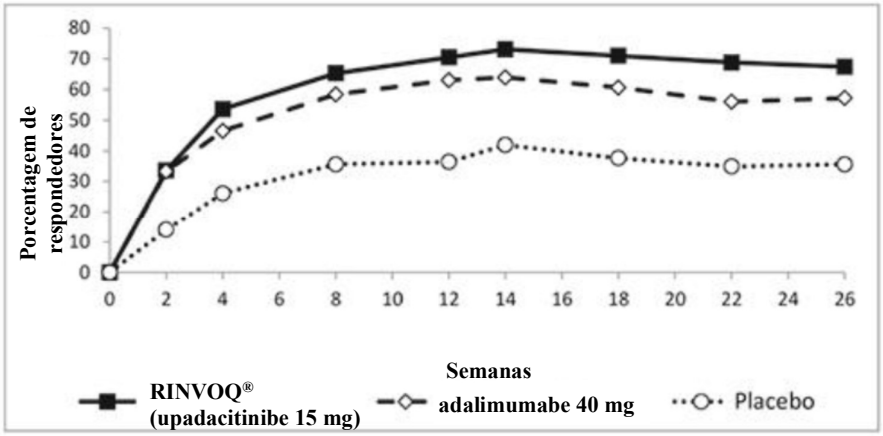


Tabela 2. Resposta e Remissão

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		

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

[a] Os dados ilustrados são a média
[b] SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
[c] SELECT-MONOTHERAPY
[d] SELECT-EARLY
[e] SELECT-COMPARE
[f] Escala visual analógica : 0 = melhor/nenhuma dor, 100 = pior
[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.
[h] $p \leq 0,001$ upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX
[i] $p \leq 0,001$ upadacitinibe vs adalimumabe
[j] $p \leq 0,01$ upadacitinibe vs adalimumabe
[k] $p < 0,05$ upadacitinibe vs adalimumabe

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**		
Grupo de tratamento	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)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg placebo adalimumabe 40 mg	Desfecho primário: ACR20 na Semana 12
			Principais desfechos secundários: MDA na Semana 24 Resolução de entesite (LEI=0) e dactilite (LDI=0) na Semana 24 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) *versus* adalimumabe na Semana 12
SELECT-PsA 2	bDMARD-IR[b] (642)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg placebo	Desfecho primário: ACR20 na Semana 12
			Principais desfechos secundários: 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

Abreviações: ACR20 = melhora de ≥ 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.

[a]Pacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a no mínimo um DMARD não biológico

[b]Pacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a no mínimo um bDMARD

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

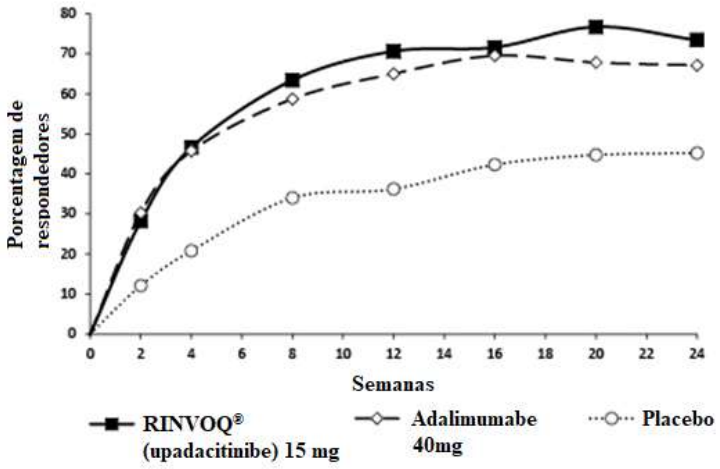


Tabela 6. Resposta Clínica

Estudo	**SELECT-PsA 1 DMARD não biológico-IR**			**SELECT-PsA 2 bDMARD-IR**	
Grupo de tratamento	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]

Semana 56		74	69		60
ACR50 (% de pacientes)					
Semana 12	13	38[f]	38	5	32[f]
Semana 24	19	52[f,h]	44	9	38[f]
Semana 56		60[i]	51		41
ACR70 (% de pacientes)					
Semana 12	2	16[f]	14	1	9[f]
Semana 24	5	29[f,h]	23	1	19[f]
Semana 56		41[h]	31		24
MDA (% de pacientes)					
Semana 12	6	25[f]	25	4	17[f]
Semana 24	12	37[e]	33	3	25[e]
Semana 56		45	40		29
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]
Semana 56		59	54		43
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]
Semana 56		75	74		51
PASI75 (% de pacientes)[c]					
Semana 16	21	63[e]	53	16	52[e]
Semana 24	27	64[f]	59	19	54[f]
Semana 56		65	61		52
PASI90 (% de pacientes)[c]					
Semana 16	12	38[f]	39	8	35[f]
Semana 24	17	42[f]	45	7	36[f]
Semana 56		49	47		41
PASI100 (% de pacientes)[c]					
Semana 16	7	24[f]	20	6	25[f]
Semana 24	10	27[f]	28	5	22[f]
Semana 56		35	31		27
sIGA 0/1 (% de pacientes)[d]					
Semana 16	11	42[e]	39	9	37[e]
Semana 24	12	45[f]	41	10	33[f]
Semana 56		52	47		33

Abreviações: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhora de ≥ 20% (ou ≥ 50% ou ≥ 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 ≥ 75% (ou ≥ 90% ou 100%) no Índice da Gravidade da Psoríase por Área; PBO = placebo; sIGA = Avaliação estática global da psoríase pelo investigador; UPA = upadacitinibe.

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.

[a]Em 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)
[b]Em 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)

[c] Em pacientes com psoríase em ≥ 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)
[d] Em 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)
[e] p ≤ 0,001 controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo
[f] p ≤ 0,001 controlado por multiplicidade - comparação upadacitinibe versus placebo
[g] p ≤ 0,001 nominal – comparação upadacitinibe versus placebo
[h] p ≤ 0,01 nominal – comparação upadacitinibe versus placebo
[i] p < 0,05 nominal – comparação upadacitinibe versus adalimumabe

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**	
Grupo de tratamento	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]
Semana 56		-16.2	-15.8		-18.0
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]
Semana 56		-10.1	-10.2		-9.4
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]
Semana 56		-3.5[g]	-3.0		-2.8
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]
Semana 56		-3.8[f]	-3.2		-3.1
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]
Semana 56		-0.56[f]	-0.44		-0.38
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]
Semana 56		-5.0	-4.8		-4.7
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]
Semana 56		-7.8	-7.2		-6.5

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 ≤ 0,001 nominal – comparação upadacitinibe versus adalimumabe
[f] p ≤ 0,01 nominal - comparação upadacitinibe versus adalimumabe
[g] 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 ≤ 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
Semana 56[a]	0.44	-0.05[d]	-0.06
Escore de Erosão, alteração média desde o valor basal			
Semana 24	0,12	-0,03[c]	0,01
Semana 56[a]	0.30	-0.03[d]	-0.05
Escore de Estreitamento do Espaço Articular, alteração média desde o valor basal			
Semana 24	0,10	-0,00[d]	-0,02
Semana 56[a]	0.14	-0.03[e]	-0.03
Proporção de pacientes sem progressão radiográfica[a]			
Semana 24	92	96[d]	95
Semana 56[a]	89	97[d]	94

Abreviações: ADA = adalimumabe; PBO = placebo; UPA= upadacitinibe
[a] Todos os dados do placebo na Semana 56 foram derivados usando extrapolação linear
[b] Nenhuma progressão definida como mudança de mTSS ≤ 0,5
[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 < 0,05 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 ≥ 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 comparadas 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)	upadacitinibe 15 mg placebo	Desfecho primário: ASAS40 na Semana 14
			Principais desfechos secundários na Semana 14: ASAS remissão parcial BASDAI 50 ASDAS-PCR BASFI Escore de ressonância magnética SPARCC (coluna vertebral)
SELECT-AXIS 2	bDMARD-IR[a,c] (420)	upadacitinibe 15 mg placebo	Desfecho primário: ASAS40 na Semana 14
			Principais desfechos secundários na Semana 14: 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)

Abreviações: ASAS40 = melhoria de ≥ 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; BASFI = Índice Funcional de Bath de Espondilite Anquilosante; NSAID = antiinflamatório não esteróidais; SPARCC MRI = Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá Imagem por Ressonância Magnética.
[a]Pacientes que apresentaram resposta inadequada a no mínimo dois NSAIDs ou tiveram intolerância ou contraindicação para NSAIDs.
[b]No início do estudo, aproximadamente 16% dos pacientes estavam em uso de csDMARD concomitante.
[c]Pacientes 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 10).

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

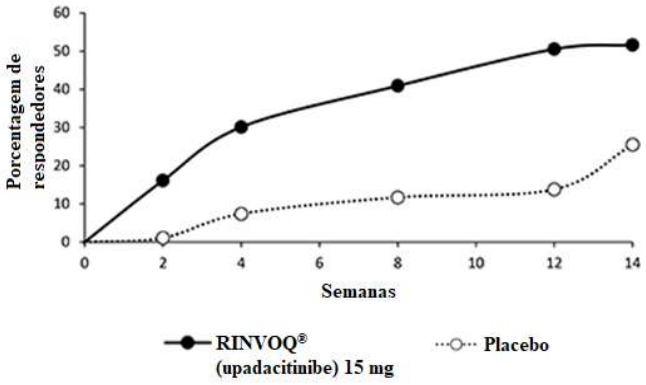


Figura 5. Porcentagem de pacientes atingindo ASAS40 em SELECT-AXIS 2

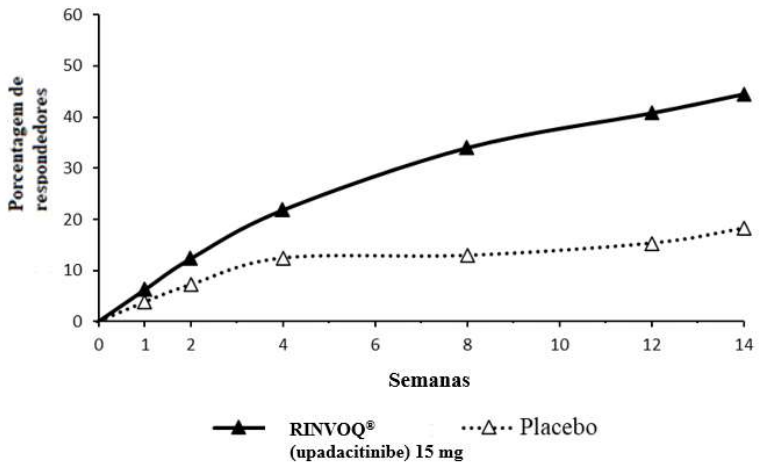


Tabela 10. Resposta Clínica

Estudo	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naïve		SELECT-AXIS 2 bDMARD-IR	
Grupo de tratamento	**PBO**	**UPA 15 mg**	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	94	93	209	211
ASAS40 (% de pacientes)				
Semana 14	25,5	51,6[a]	18,2	44,5[a]
Semana 52	-	80,2	-	73,7
Semana 104	-	85,9	-	81,5
ASAS20 (% de pacientes)				
Semana 14	40,4	64,5[c]	38,3	65.4[a]
Semana 52	-	87,7	-	88,7
Semana 104	-	90,1		91,1
ASAS Remissão Parcial (% de pacientes)				
Semana 14	1,1	19,4[a]	4,3	17,5[a]
Semana 52	-	50,0	-	33,5
Semana 104	-	51,4	-	42,9
BASDAI 50 (% de pacientes)				
Semana 14	23,4	45,2[b]	16,7	43,1[a]
Semana 52	-	77,8	-	64,9
Semana 104	-	88,7	-	78,6
ASDAS-PCR (Alteração dos valores basais)				
Semana 14	-0,54	-1,45[a]	-0,49	-1,52[a]
Semana 52	-	-2,05	-	-2,01
Semana 104	-	-2,10	-	-2,23
ASDAS Doença Inativa (% de pacientes)				
Semana 14	0	16,1[c]	1,9	12,8[a]
Semana 52	-	46,2	-	30,4
Semana 104	-	45,6	-	38,0

ASDAS Atividade Baixa da Doença (% de pacientes)[d]				
Semana 14	10,6	49,5[c]	10,1	44,1[a]
Semana 52	-	85,9	-	65,8
Semana 104	-	86,8	-	71,1
ASDAS Grande Melhoria (% de pacientes)				
Semana 14	5,3	32,3[c]	4,8	30,3[c]
Semana 52	-	55,8	-	52,7
Semana 104	-	55,2	-	62,0
hsPCR mg/L (Alteração dos valores basais)				
Semana 14	0,18	-8,20c	0,43	-10,90[c]
Semana 52	-	-7,29	-	-9,45
Semana 104	-	-8,03	-	-10,92

Abreviações: ASAS20 (ou 40) = melhoria ≥ 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.

[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.

Para desfechos binários, os resultados da Semana 14 são baseados na imputação de não-respondedores (SELECT-AXIS 1) e na imputação de 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 e Semana 104 são baseados em dados observados.

Em ambos os estudos, a eficácia foi mantida por 2 anos conforme avaliado pelos desfechos apresentados na Tabela 11.

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

Estudo	**SELECT-AXIS 1 bDMARD-naïve**		**SELECT-AXIS 2 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	-	4,62
Semana 104	-	-4,68	-	-5,14
Dor nas costas total[a]				
Semana 14	-1,68	-3,21[d]	-1,47	-3,00[c]
Semana 52	-	-4,75	-	-4,60
Semana 104	-	-4,79	-	-5,08
BASFI[a]				
Semana 14	-1,30	-2,29[c]	-1,09	-2,26[c]
Semana 52	-	-3,71	-	-3,68
Semana 104	-	-3,76	-	-4,02
Inflamação[b]				

Semana 14	-1,90	-3,15[d]	-1,59	-2.94[d]
Semana 52	-	-4,80	-	-4,30
Semana 104	-	-4,89	-	-4,72

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 e Semana 104 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. Melhora da dor nas costas total e noturna foi observada já na Semana 2.

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, a melhora no nível geral de dor no pescoço, costas ou quadril foi demonstrada usando a pergunta 2 do BASDAI. Também foram demonstradas melhoras 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 quadris).

Em ambos os estudos, 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. Melhorias no índice de saúde ASQoL e ASAS foram mantidos por 2 anos.

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. A melhoria no FACIT-F foi mantida ao longo de 2 anos.

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. A melhora da entesite foi mantida durante 2 anos.

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. A melhoria no BASMI foi mantida ao longo de 2 anos.

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. 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)	• upadacitinibe 15 mg • placebo	Desfecho primário: • ASAS40 na Semana 14
			Principais desfechos secundários na Semana 14: • 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 ≥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, sacroileíte por ressonância magnética e uso prévio de bDMARDs.

Figura 6. Porcentagem de pacientes que alcançaram ASAS40

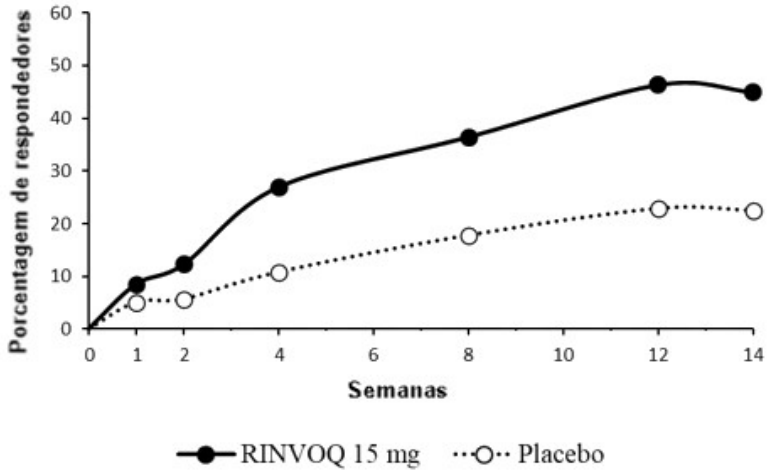


Tabela 13. Resposta clínica

	PBO (N=157)	UPA 15 mg (N=156)
ASAS40 (%)		
Semana 14	22,5	44,9[a]
Semana 52	42,7	62, 8[a]
ASAS20 (%)		
Semana 14	43,8	66,7[a]

Semana 52	52,2	68,6[d]
ASAS Remissão parcial (%)		
Semana 14	7,6	18,6[b]
Semana 52	17,8	35,3[c]
BASDAI 50 (%)		
Semana 14	22,1	42,3[a]
Semana 52	40,1	55,8[d]
ASDAS-PCR (Mudança em relação ao basal)		
Semana 14	-0,71	-1,36[a]
Semana 52	-1,23	-1,80[c]
ASDAS Doença inativa (%)		
Semana 14	5,2	14,1[b]
Semana 52	10,8	32,7[C]
ASDAS Baixa atividade da doença (%)		
Semana 14	18,3	42,3[a]
Semana 52	32,5	55.8[c]
ASDAS Melhora importante (%)		
Semana 14	8,5	23,7[c]
Semana 52	20,4	37,8[c]
hsPCR mg/L (Mudança em relação ao basal)		
Semana 14	-1,45	-6,50[c]
Semana 52	-2,62	-6,91[c]
[a] multiplicidade controlada p ≤ 0,001 comparação upadacitinibe vs placebo [b] multiplicidade controlada p ≤ 0,01 comparação upadacitinibe vs placebo [c] nominal p ≤ 0,001 comparação upadacitinibe vs placebo [d] nominal p ≤ 0,01 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.		

A eficácia foi mantida por 2 anos conforme avaliado pelos parâmetros de avaliação apresentado na Tabela 13

Tabela 14. Componentes da resposta ASAS (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]		
Semana 14	-1,87	-2,89[d]
Semana 52	-3,30	-4,27[d]
Dor nas costas total[a]		
Semana 14	-2,00	-2,91[c]
Semana 52	-3,46	-4,22[c]
BASFI[a]		
Semana 14	-1,47	-2,61[c]
Semana 52	-2,74	-3,71[d]
Inflamação[b]		
Semana 14	-1,93	-3,05[d]
Semana 52	-3,38	-4,03[e]
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 ≤ 0,001 comparação upadacitinibe vs placebo [d] nominal p ≤ 0,001 comparação upadacitinibe vs placebo [e] nominal p ≤ 0,05 comparação entre upadacitinibe e 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.
Melhorias no BASFI, dor nas costas total e noturna, ASQoL, ASAS, Índice de Saúde e FACIT-F foram mantidos por 2 anos.

Entesite
Pacientes com entesite pré-existente 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 Maastrich para Entesite na Espondilite Anquilosante (MASES) na Semana 14.
A melhora da entesite foi mantida durante 2 anos.

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. A melhora na inflamação avaliada pela ressonância magnética foi mantida durante 2 anos.

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 2.782 pacientes (12 anos de idade ou mais) (Tabela 15). RINVOQ® (upadacitinibe) foi avaliado em 542 adolescentes a partir de 12 anos de idade (344 na análise primária) 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/crostas, 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) ≥ 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, até a Semana 260. 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 260.

Tabela 15. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	**Grupos de tratamento**	**Principais medidas de resultado**
MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg placebo	Desfecho coprimário na Semana 16: EASI 75 vIGA-AD 0/1

		Principais desfechos secundários: 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) Melhora percentual da escala NRS do prurido na Semana 16 Piora do EASI ≥ 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	upadacitinibe 15 mg + CT upadacitinibe 30 mg + CT placebo + CT	Desfecho coprimário na Semana 16: EASI 75 vIGA-AD 0/1 Principais desfechos secundários: 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
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		

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 ≥ 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 ≥ 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**		
Grupo tratado	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
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 ≥ 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 ≥ 2 pontos em relação ao período basal
[c] N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é ≥ 4
[d] N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é > 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

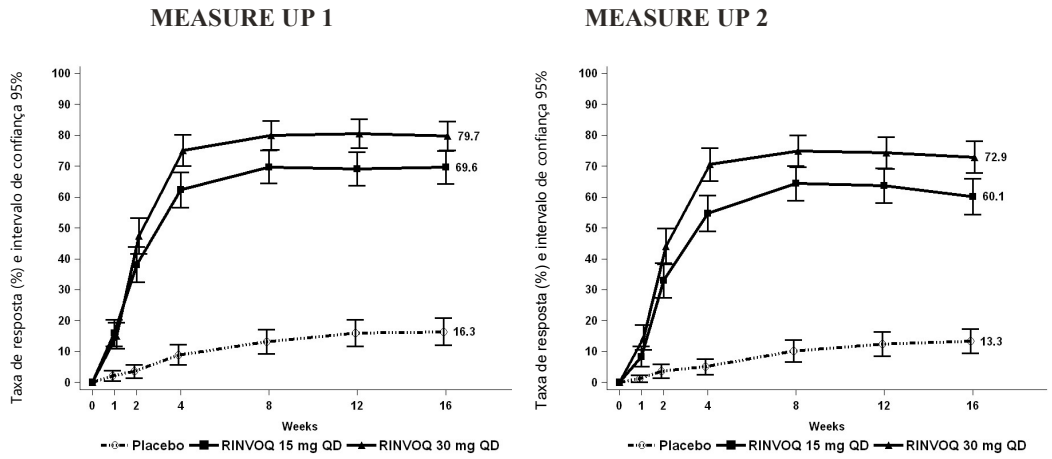
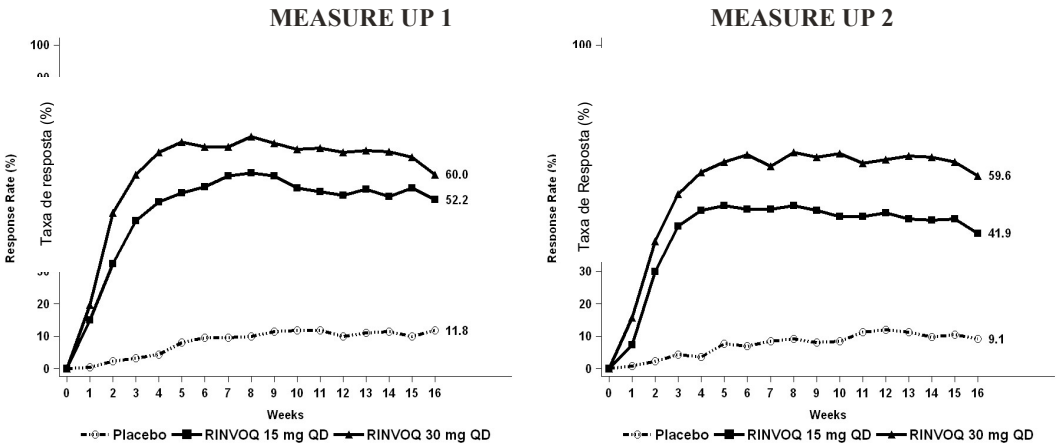


Figure 8. Proporção de pacientes com melhora na escala NRS de pior prurido ≥ 4 pontos, nos estudos de monoterapia



Em ambos os estudos, os resultados obtidos na Semana 16 continuaram a ser observados até a Semana 260 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 *(melhora ≥ 4 pontos)*	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)

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 de ≥ 2 pontos em relação ao período basal
[c] N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é ≥ 4
[d] N = número de pacientes cuja escala NRS de pior prurido basal é > 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

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

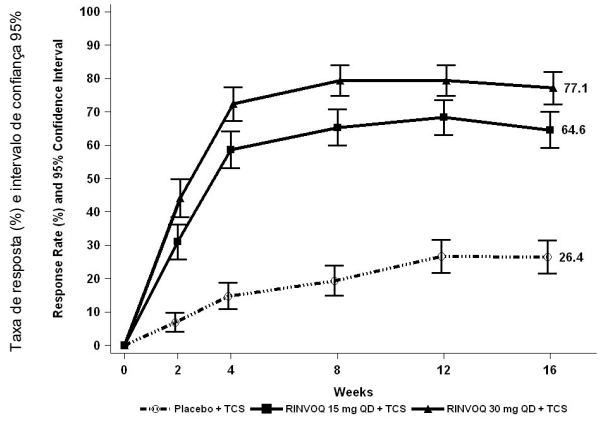
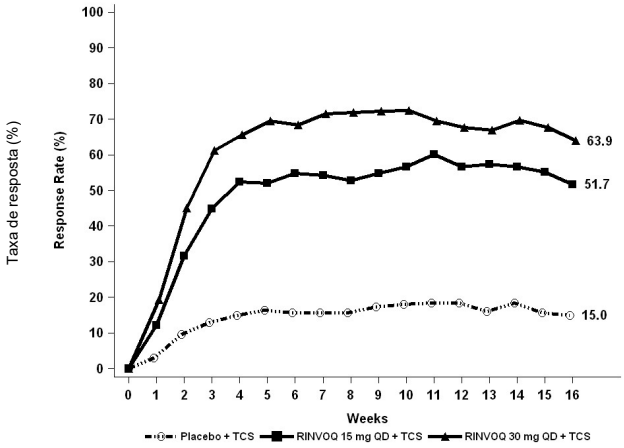


Figura 10. Proporção de pacientes com melhora na escala NRS do pior prurido ≥ 4 pontos no estudo AD UP



Os efeitos do tratamento em diferentes subgrupos (estratificados por peso, idade, sexo, etnia e tratamento sistêmico anterior com imunossupressores), 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 260 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**		
Grupo de tratamento	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
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 *(DLQI 0/1)*[f]	4,4 N= 252	30,3 [h] N= 258	41,5 [h] N= 261	4,7 N= 257	23,8 [h] N= 252	37,9 [h] N= 256
DLQI *(melhora ≥ 4 pontos)* [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 *(melhora ≥ 4-pontos)* [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 *(HADS-A < 8 e HADS-D < 8)* [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

Abreviações: UPA= upadacitinibe (RINVOQ®); PBO = placebo
Os limiares especificados correspondem à diferença mínima clinicamente importante (MCID) e foram usados para determinar a resposta.
[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.

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

Um total de 542 pacientes adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com dermatite atópica moderada a grave foram randomizados, nos três estudos de fase 3, dos quais 344 foram avaliados para análise primária. Os pacientes adolescentes a partir de 12 anos na análise primária foram randomizados 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 19). Os resultados de eficácia na Semana 16 foram mantidos até a Semana 260 em adolescentes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg. O perfil de segurança em adolescentes permaneceu consistente até a Semana 260. A segurança e eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes adolescentes (a partir de 12 anos) 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 adolescentes (a partir de 12 anos de idade) na Semana 16

Estudo	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Grupo do tratamento	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + CST	UPA 15 mg + CST	UPA 30 mg + CST
Número de pacientes adolescentes (a partir de 12 anos de idade) randomizados	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% respondedores									
vIGA-AD 0/1 [a,b]	7,5	38,1	69,0	2,8	42,4	62,5	7,5	30,8	64,9
EASI 75[a]	8,3	71,4	83,3	13,9	66,7	74,5	30,0	56,4	75,7
Escala NRS do pior prurido[c] *(melhora ≥ 4-pontos))*	15,4 N = 39	45,0 N = 40	54,8 N = 42	2,8 N = 36	33,3 N = 30	50 N = 34	13,2 N = 38	41,7 N = 36	54,5 N = 33

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

Colite ou retocolite ulcerativa (RCU)

A eficácia e a segurança do RINVOQ® (upadacitinibe) foram avaliadas em três estudos clínicos multicêntricos controlados por placebo de fase 3: dois estudos de indução replicados, UC-1 e UC-2 e um estudo de manutenção UC-3. Além disso, a eficácia e segurança do RINVOQ® (upadacitinibe) foram avaliadas num estudo de extensão de longo prazo, UC-4.
A atividade da doença foi avaliada com base no escore adaptado de Mayo (aMS, definido como sendo o escore de Mayo excluindo a Avaliação Global do Médico), que pontua de 0 a 9, e tem 3 subescores, sendo de 0 (menos grave) a 3 (mais grave): frequência de evacuação (SFS), sangramento retal (RBS) e escore endoscópico (ES) revisado centralmente. Os subescores são pontuados de acordo com a gravidade, sendo de 0 (menos grave) a 3 (mais grave).

Tabela 20. Resumo dos estudos clínicos

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
Indução			
U-ACHIEVE (UC-1)	Falha biológica* (246/473) Sem falha biológica+ (227/473)	upadacitinibe 45 mg Placebo	Desfecho primário: Remissão clínica, de acordo com o escore de Mayo adaptado, na Semana 8
U-ACCOMPLISH (UC-2)	Falha biológica (262/515) Sem falha biológica (253/515)		Desfechos secundários na Semana 8 ou especificada: Melhora endoscópica Remissão endoscópica Resposta clínica Resposta clínica na Semana 2 Melhora histológica-endoscópica da mucosa Sem urgência evacuatória Sem dor abdominal Melhora histológica Alteração do valor basal na pontuação total do IBDQ Cicatrização da mucosa Alteração do valor basal na pontuação FACIT-F
Manutenção			
U-ACHIEVE (UC-3)	Falha biológica (225/451) Sem falha biológica (226/451)	upadacitinibe 15 mg upadacitinibe 30 mg Placebo	Desfecho primário: Remissão clínica, de acordo com o escore de Mayo adaptado, na Semana 52

			Desfechos secundários na Semana 52: Melhora endoscópica Manutenção da remissão clínica Remissão clínica sem corticosteroide Manutenção da melhora endoscópica Remissão endoscópica Manutenção da resposta clínica Melhora histológica-endoscópica da mucosa Alteração do valor basal no total de IBDQ Cicatrização da mucosa Sem urgência evacuatória Sem dor abdominal Alteração do valor basal no FACIT-F
*Falha biológica: resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia biológica anterior +Sem falha biológica: resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional. Abreviações: IBDQ: questionário de doença inflamatória intestinal, FACIT-F: avaliação funcional da terapia de doença crônica - pontuação de fadiga			

Estudos de indução (UC-1 e UC-2)

Nos estudos UC-1 e UC-2, 988 pacientes (473 e 515 pacientes, respectivamente) foram randomizados para RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia ou placebo por 8 semanas, com uma relação de randomização de 2:1 e incluídos na análise de eficácia. Todos os pacientes inscritos tiveram colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) ativa, moderada a grave, definida como aMS de 5 a 9, com ES de 2 ou 3 e demonstraram falha no tratamento anterior, incluindo resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional e/ou biológico anterior. A falha do tratamento anterior em pelo menos um tratamento biológico (falha biológica anterior) foi observada em 52% (246/473) e 51% (262/515) dos pacientes, respectivamente. A falha prévia ao tratamento convencional, mas não ao biológico foi observada em 48% (227/473) e 49% (253/515) dos pacientes, respectivamente.

Na visita basal em UC-1 e UC-2, 39% e 37% dos pacientes recebiam corticosteroides, 1,1% e 0,8% dos pacientes recebiam imunomoduladores e 68% e 69% dos pacientes recebiam aminossalicilatos. A atividade da doença do paciente foi moderada (aMS ≤ 7) em 61% e 60% dos pacientes e grave (aMS > 7) em 39% e 40% dos pacientes.

Os resultados do desfecho primário da remissão clínica na Semana 8 e os desfechos secundários estão listados na Tabela 21.

Tabela 21. Proporção de pacientes que atendem aos desfechos de eficácia primário e secundários na Semana 8 nos estudos de indução UC-1 e UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Desfechos	**PBO N=154**	**UPA 45 mg N=319**	**Diferença de tratamento (IC de 95%)**	**PBO = 174**	**UPA 45 mg N=341**	**Diferença de tratamento (IC de 95%)**
Atividade da doença e sintomas de RCU						
Remissão clínica[a]	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8/27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2/34,7)
Falha biológica anterior+	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Sem falha biológica anterior+	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Resposta clínica[b]	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4/54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7/57,1)
Falha biológica anterior+	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Sem falha biológica anterior+	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Sem urgência evacuatória	21,4%	48,4%	27,4%* (19,2/35,6)	25,9%	53,7%	27,1%* (19,0/35,3)
Sem dor abdominal	23,4%	46,6%	23,6%* (15,1/32,1)	24,1%	53,7%	29,1%* (20,9/37,4)
Avaliação endoscópica e histológica						
Remissão endoscópica[c]	1,3%	13,7%	12,7%* (8,4/17,0)	1,7%	18,2%	15,9%* (11,4/20,3)
Falha biológica anterior+	0	8,9%	8,9%	1,2%	12,7%	11,6%
Sem falha biológica anterior+	2,6%	19,1%	16,4%	2,4%	23,8%	21,5%
Melhora endoscópica[d]	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6/35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6/41,6)
Falha biológica anterior+	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Sem falha biológica anterior+	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Melhora histológica[e]	22,5%	55,0%	32,2%* (23,8/40,7)	24,5%	62,2%	37,9%* (29,8/46,1)
Falha biológica anterior+	17,5%	51,0%	33,5%	20,3%	58,3%	38,0%
Sem falha biológica anterior+	27,6%	59,4%	31,8%	28,8%	66,1%	37,2%
Melhora histológica-endoscópica da mucosa (HEMI)[g]	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5/30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1/36,2)
Falha biológica anterior+	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Sem falha biológica anterior+	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Cicatrização da mucosa[f]	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7/13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2/15,3)

Falha biológica anterior[+]	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Sem falha biológica anterior[+]	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%
Qualidade de vida						
Alteração do valor basal no escore FACIT-F	N = 125 2,8	N = 291 9,5	6,7* (4,79/8,59)	N = 155 3,5	N = 312 9,4	6,0* (4,19/7,73)
Alteração do valor basal no escore total do IBDQ	N = 125 21,7	N = 292 55,3	33,7* (27,02/40,36)	N = 156 21,1	N = 315 52,2	31,2* (24,98/37,36)

Abreviação: PBO = placebo
[+]O número de pacientes "com falha biológica anterior" no UC-1 e no UC-2 são de 78 e 89 no grupo placebo e de 168 e 173 no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, respectivamente. O número de pacientes "sem falha biológica anterior" no UC-1 e no UC-2 são de 76 e 85 no grupo placebo e 151 e 168 no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, respectivamente.
[*]p <0,001, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%)
[a] De acordo com aMS: SFS ≤ 1 e não superior ao basal, RBS = 0, ES de ≤ 1 sem friabilidade
[b] De acordo com aMS: diminui ≥ 2 pontos e ≥ 30% do basal e diminui em RBS ≥ 1 do basal ou um RBS absoluto ≤ 1
[c] ES de 0
[d] ES ≤ 1 sem friabilidade.
[e] Redução em relação ao basal no escore de Geboes. A histologia foi avaliada usando-se o escore de Geboes, que varia de 0 a 5,4.
[f] ES ≤1 sem friabilidade e escore de Geboes ≤ 3,1 (indicando infiltração de neutrófilos em <5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações, nem tecido de granulação).
[g] ES = 0, escore de Geboes < 2 (indicando neutrófilos nas criptas ou lâmina própria e sem aumento nos eosinófilos, sem destruição de criptas, sem erosões, ulcerações, nem tecido de granulação)

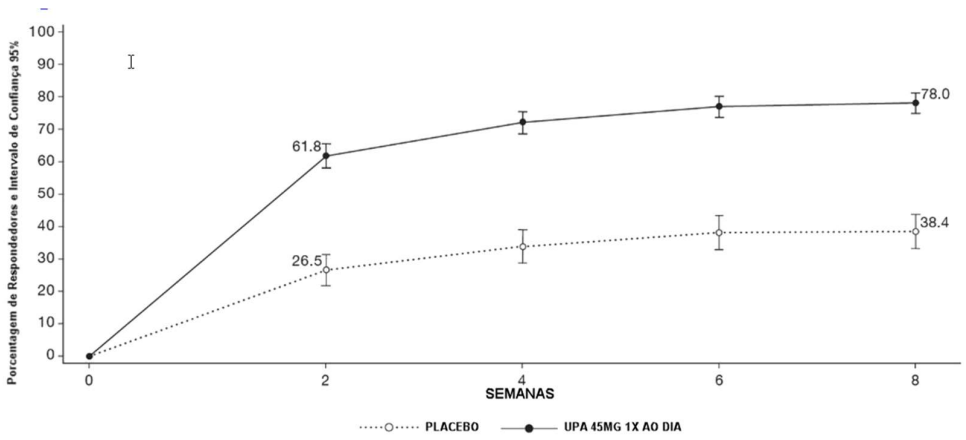
Atividade da doença e sintomas

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo, não teve dor abdominal nem urgência evacuatória na Semana 8 (consulte a Tabela 21).

Para pacientes em tratamento com corticosteroide na visita basal, a remissão clínica na Semana 8 foi obtida em 26,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia e em 4,0% dos pacientes tratados com placebo. Para os pacientes sem tratamento com corticosteroides na visita basal, as taxas foram de 31,9% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia e de 4,7% dos pacientes tratados com placebo.

O escore parcial adaptado de Mayo (paMS) é composto por SFS e RBS. A resposta clínica, de acordo com paMS, é definida como uma diminuição de ≥ 1 ponto e ≥ 30% do basal e uma diminuição na RBS ≥ 1 ou uma RBS absoluta ≤ 1. Os resultados agrupados da resposta clínica ao longo do tempo por paMS em UC-1 e UC-2 são apresentados na Figura 11. O início da eficácia foi rápido, com uma maior proporção de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, alcançando a resposta clínica logo no início, na Semana 2, em comparação com o placebo.

Figura 11. Proporção de pacientes com resposta clínica, de acordo com paMS, ao longo do tempo em estudos de indução UC-1 e UC-2



Avaliação endoscópica e histológica

A normalização do aspecto endoscópico da mucosa (remissão endoscópica) foi definida como ES de 0. Na Semana 8, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo, obtiveram remissão endoscópica. A melhora histológica foi definida como uma redução do valor basal no escore de Geboes. Na Semana 8, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo, obteve melhora histológica (consulte a Tabela 21)

Biomarcadores de inflamação

Em uma análise agrupada de UC-1 e UC-2 na Semana 8, o PCR de alta sensibilidade (hsPCR) foi reduzido em 6,3 mg/l em relação ao basal (média LS) em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, versus 1,4 mg/L em pacientes tratados com placebo. As taxas de calprotectina fecal abaixo de 150 mg/kg para RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia foram de 46,2% em comparação com 7,8% para placebo.

Qualidade de vida

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo, demonstraram melhorias significativamente maiores e clinicamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, medidas pelo questionário de doença inflamatória intestinal (IBDQ) e a pontuação de avaliação funcional da terapia de doença crônica pontuação de fadiga (FACIT-F), vide Tabela 21.

Indução prolongada

Um total de 125 pacientes em UC-1 e UC-2 que não obtiveram resposta clínica depois de 8 semanas de tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, entraram em um período de indução prolongado aberto de 8 semanas. Depois do tratamento de 8 semanas adicionais (16 semanas no total) de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, 48,3% dos pacientes obtiveram resposta clínica, de acordo com aMS. Entre os pacientes que responderam ao tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia por 16 semanas, 35,7% e 66,7% dos pacientes mantiveram resposta clínica de acordo com aMS e 19,0% e 33,3% dos pacientes obtiveram remissão clínica de acordo com aMS na Semana 52 com tratamento de manutenção com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Estudo de manutenção (UC-3)

A análise de eficácia do UC-3 avaliou 451 pacientes que obtiveram resposta clínica de acordo com aMS com 8 semanas de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia no tratamento de indução. Os pacientes foram randomizados para receber RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, 30 mg ou placebo uma vez ao dia por até 52 semanas.

O desfecho primário foi a remissão clínica na Semana 52. Os desfechos secundários estão listados na Tabela 22.

Tabela 22. Proporção de pacientes que obtiveram desfechos primário e secundário de eficácia na Semana 52 no estudo de manutenção UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Diferença de tratamento 15 mg x PBO (IC de 95%)	Diferença de tratamento 30 mg x PBO (IC de 95%)
Remissão clínica[a]	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7/39,8)	39,0%* (29,7/48,2)
Falha biológica anterior[+]	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Sem falha biológica anterior[+]	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Manutenção da remissão clínica[b]	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3/54,6)	47,0%* (30,7/63,3)
Falha biológica anterior	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Sem falha biológica anterior	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Remissão clínica sem corticosteroide[c]	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2/52,7)	45,1%* (28,7/61,6)
Falha biológica anterior	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Sem falha biológica anterior	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Manutenção da resposta clínica[d]	N = 134 18,8%	N = 135 63,0%	N = 144 76,6%	44,6%* (34,5/54,7)	56,6%* (47,2/66,0)
Falha biológica anterior	N = 71 15,6%	N = 64 60,9%	N = 66 68,8%	45,4%	53,3%
Sem falha biológica anterior	N = 63 22,4%	N = 71 64,8%	N = 78 83,2%	42,4%	60,8%
Sem urgência evacuatória	17,4%	56,1%	63,6%	38,7%* (28,9/48,5)	45,1%* (35,5/54,8)
Sem dor abdominal	20,8%	45,9%	55,3%	24,3%* (14,2/34,5)	33,7%* (23,6/43,9)
Avaliação endoscópica e histológica					
Remissão endoscópica[e]	5,6%	24,2%	25,9%	18,7%* (11,0/26,4)	19,4%* (11,7/27,2)
Falha biológica anterior[+]	2,5%	21,5%	20,0%	19,0%	17,5%
Sem falha biológica anterior[+]	9,3%	26,8%	31,2%	17,5%	21,9%
Melhora endoscópica[f]	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1/43,7)	46,3%* (36,7/55,8)
Falha biológica anterior[+]	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Sem falha biológica anterior[+]	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Manutenção da melhora endoscópica[g]	N = 73 19,2%	N = 63 61,6%	N = 79 69,5%	42,0%* (27,8/56,2)	48,6%* (35,5/61,7)
Falha biológica anterior	N = 32 9,4%	N = 24 70,8%	N = 29 60,7%	61,5%	51,3%
Sem falha biológica anterior	N = 41 26,8%	N = 39 56,0%	N = 50 74,7%	29,2%	47,8%

Melhora histológica-endoscópica da mucosa[h]	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8/32,8)	37,3%* (27,8/46,8)
Falha biológica anterior[+]	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Sem falha biológica anterior[+]	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Cicatrização da mucosa[i]	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0/20,0)	13,6%* (6,6/20,6)
Falha biológica anterior[+]	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Sem falha biológica anterior[+]	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%
Qualidade de vida					
Alteração do valor basal no escore FACIT-F	3,7	8,7	9,5	5,1* (2,67/7,52)	5,9* (3,44/8,27)
Alteração do valor basal no escore total do IBDQ	17,9	49,2	58,9	31,3* (21,98/40,70)	41,0* (31,39/50,55)

[+]O número de pacientes com "falha biológica anterior" são 81, 71 e 73 no grupo placebo, RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente. O número de pacientes "sem falha biológica anterior" é de 68, 77 e 81 no grupo placebo, RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.
[*]p <0,001, diferença de tratamento ajustada (IC de 95%)
[a] De acordo com aMS: SFS ≤ 1 e não superior ao basal, RBS = 0, ES de ≤ 1 sem friabilidade
[b] Remissão clínica de acordo com aMs na Semana 52 entre os pacientes que alcançaram remissão clínica no final do tratamento de indução.
[c]Remissão clínica de acordo com aMS na Semana 52 e sem corticosteroide por ≥ 90 dias, imediatamente antes da Semana 52 entre os pacientes que alcançaram remissão clínica no final do tratamento de indução
[d] Resposta clínica de acordo com aMS na Semana 52, entre os pacientes que obtiveram resposta clínica no fim do tratamento de indução
[e] Subpontuação de ES = 0

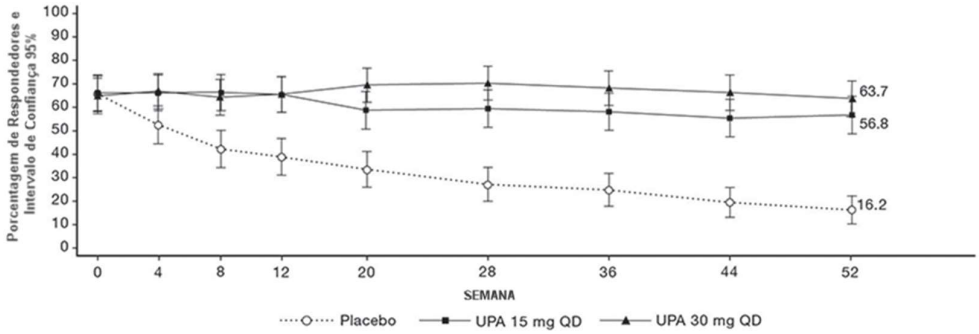
[f] ES ≤ 1 sem friabilidade
[g] Mantenha a melhora endoscópica, ES ≤ 1, sem friabilidade, entre os pacientes com melhora endoscópica na indução
[h] ES ≤ 1 sem friabilidade e escore de Geboes ≤ 3,1 (indicando infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de cripta e sem erosões, ulcerações, nem tecido de granulação)
[i] ES = 0, escore de Geboes < 2 (indicando que não há neutrófilos nas criptas ou lâmina própria e nenhum aumento de eosinófilos, nenhuma destruição de cripta e sem erosões, ulcerações, nem tecido de granulação)

Atividade da doença e sintomas

Para pacientes que obtiveram remissão clínica, de acordo com aMS na indução, essa remissão foi mantida na Semana 52 por uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo. Na Semana 52, uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo, não apresentavam dor abdominal e nem urgência evacuatória (consulte a Tabela 22).

A remissão clínica, definida como escore parcial de Mayo (consistindo em SFS, RBS e PGA) ≤ 2 sem subescore > 1, foi alcançada ao longo do tempo, até a Semana 52, em mais pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo (Figura 12).

Figure 12. Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica no estudo de manutenção CD-3 (escore parcial de Mayo)



Avaliação endoscópica e histológica

No UC-3, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo, obteve remissão endoscópica na Semana 52. A manutenção da melhora endoscópica na Semana 52 (ES ≤ 1 sem friabilidade) foi observada em uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo, entre os pacientes que obtiveram melhora endoscópica no final da indução (consulte a Tabela 22).
A melhora histológica (redução no escore de Geboes em relação ao basal) foi observada em uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia na Semana 52, em comparação com o placebo (42,8% e 56,9%, versus 20,6%).

Biomarcadores de inflamação

Na Semana 52, o hsPCR (proteína C reativa de alta sensibilidade) foi reduzido em 3,9 mg/L e 5,6 mg/L em relação ao basal (média LS) em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia, em comparação a 0,1 mg/L no grupo tratado com placebo. A porcentagem de pacientes com calprotectina fecal abaixo de 150 mg/kg para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg uma vez ao dia foi de 43,3% e de 46,8%, em comparação com 12,1% para placebo.

Qualidade de vida

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe), em comparação com os tratados com placebo, demonstraram melhora significativamente maior e clinicamente significativa na qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo questionário de doença inflamatória intestinal (IBDQ), pela avaliação funcional da terapia de doença crônica pontuação fadiga (FACIT-F), vide Tabela 22.

Estudo de Extensão de Longo Prazo (UC-4)

Os pacientes que alcançaram remissão clínica em UC-3 por aMS em 1 ano foram elegíveis para continuar com a mesma dose no estudo de extensão (UC-4). Após um total de 3 anos, 78,6% (55/70) e 84,3% (75/89) dos pacientes mantiveram a remissão clínica e 64,7% (22/34) e 74,1% (40/54) dos pacientes mantiveram a remissão endoscópica com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente. As melhorias na qualidade de vida também foram mantidas em 3 anos. O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) com tratamento a longo prazo foi consistente com o do período controlado por placebo.

Doença de Crohn (DC)

A eficácia e a segurança do RINVOQ® (upadacitinibe) foram avaliadas em três estudos clínicos de Fase 3 multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo: dois estudos de indução, CD-1 (U-EXCEED) e CD-2 (U EXCEL), seguidos por tratamento de manutenção de 52 semanas e estudo de extensão a longo prazo CD-3 (U-ENDURE). Os desfechos coprimários foram remissão clínica e resposta endoscópica na Semana 12 para CD-1 e CD-2, e na Semana 52 para CD-3.

Os pacientes inscritos tinham 18 a 75 anos de idade com DC ativa moderada a grave definida como uma frequência média diária de fezes muito moles ou líquidas (SF) ≥ 4 e/ou escore médio diário de dor abdominal (APS) ≥ 2, e uma avaliação centralizada Escore Endoscópico Simples para DC (SES-CD) de ≥ 6, ou ≥4 para doença ileal isolada, excluindo o componente de estreitamento.

Estudos de indução (CD-1 e CD-2)

No CD-1 e CD-2, 1.021 pacientes (495 e 526, respectivamente) foram randomizados para RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia, ou placebo por 12 semanas com uma proporção de alocação de tratamento de 2:1.

No CD-1, todos os pacientes tiveram resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento com uma ou mais terapias biológicas (falha biológica prévia). Desses pacientes, 61% (301/495) apresentaram resposta inadequada ou foram intolerantes a duas ou mais terapias biológicas.

No CD-2, 45% (239/526) dos pacientes apresentaram uma resposta inadequada ou foram intolerantes ao tratamento com uma ou mais terapias biológicas (falha biológica prévia) e 55% (287/526) apresentaram uma resposta inadequada ou foram intolerantes a tratamento com terapias convencionais, mas não com terapia biológica (sem falha biológica prévia).

No período basal de CD-1 e CD-2, 34% e 36% dos pacientes receberam corticosteroides, 7% e 3% dos pacientes receberam imunomoduladores e 15% e 25% dos pacientes receberam aminossalicilatos.

Em ambos os estudos, os pacientes que receberam corticosteroides no período basal iniciaram um regime de redução gradual de corticosteroides a partir da Semana 4. Ambos os estudos incluíram um período de tratamento prolongado de 12 semanas com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, uma vez ao dia, para pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia e não obtiveram resposta clínica por SF/APS (≥ 30% de redução na média diária de SF muito mole ou líquido e/ou ≥ 30% de redução na média diária de APS e nenhuma superior ao valor basal) na Semana 12.

Atividade clínica e sintomas da doença

No CD-1 e CD-2, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg atingiu o desfecho coprimário de remissão clínica na Semana 12 em comparação com placebo (Tabela 23). Em ambos os estudos, o início da eficácia foi rápido, com uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg atingindo resposta clínica 100 (CR-100) já na Semana 2 em comparação com placebo (Tabela 23). Uma proporção significativamente maior de pacientes alcançou remissão clínica na Semana 4 em comparação com placebo (Tabela 23).

Em CD-1 e CD-2, uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg (58% e 71%, respectivamente) em comparação com placebo (30% e 43%, respectivamente) obteve resposta clínica melhorada por SF/APS (≥ redução de 60% na média diária de SF muito mole ou líquido e/ou ≥ 35% de redução na média diária de APS desde o início e nem maior que o valor basal, ou remissão clínica por SF/APS) na Semana 12. A resposta clínica aumentada por SF/APS foi alcançada já na Semana 2.

Em ambos os estudos, os pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg apresentaram melhora significativamente maior em relação ao início na fadiga, conforme medido pelo escore FACIT-F na Semana 12 em comparação com o placebo.

Avaliação endoscópica

No CD-1 e CD-2, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg atingiu o desfecho coprimário de resposta endoscópica na Semana 12 em comparação com placebo (Tabela 23). No CD-1 e CD-2, uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg (14% e 19%, respectivamente) em comparação com placebo (0% e 5%, respectivamente) atingiram SES CD 0-2.

Tabela 23. Proporção de pacientes que atingiram os desfechos primários e adicionais de eficácia nos estudos de indução CD-1 e CD-2

Estudo	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Grupo do tratamento	**PBO N=171**	**UPA 45 mg N=324**	**Diferença do tratamento (95% IC)**	**PBO N=176**	**UPA 45 mg N=350**	**Diferença do tratamento (95% IC)**
Desfechos coprimários na Semana 12						
Remissão clínica [a]	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Falha biológica prévia				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Sem falha biológica prévia				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Resposta endoscópica [b]	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Falha biológica prévia				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Sem falha biológica prévia				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Desfechos adicionais na Semana 12						
Remissão clínica por CDAI [c]	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Resposta clínica (CR-100)[d]	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Remissão clínica sem corticosteroides [a,e]	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Remissão endoscópica [f]	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Cicatrização da mucosa [g]	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Desfechos de início precoce						
Remissão clínica na Semana 4[a]	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 na Semana 2[d]	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Abreviação: PBO = placebo, UPA = upadacitinibe
* p < 0,001, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
** p < 0,01, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
*** nominal p < 0,001 comparação UPA vs PBO, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
a Média diária de FS ≤ 2,8 e APS ≤ 1,0 e nenhuma superior ao valor basal
b Diminuição da SES-CD > 50% desde o valor basal do estudo de indução (ou para pacientes com SES-CD de 4 no valor basal do estudo de indução, pelo menos uma redução de 2 pontos desde o valor basal do estudo de indução)
c CDAI < 150
d Diminuição de pelo menos 100 pontos no CDAI do valor basal
e Descontinuação do esteroide e obtenção da remissão clínica (CDAI ou SF/APS) entre os pacientes em uso de esteroide no início do estudo
f SES-CD ≤ 4 e uma redução de pelo menos 2 pontos em relação ao valor basal e sem subpontuação > 1 em qualquer variável individual
g Subpontuação de superfície ulcerada SES-CD de 0 em pacientes com subpontuação de superfície ulcerada SES-CD ≥ 1 no valor basal

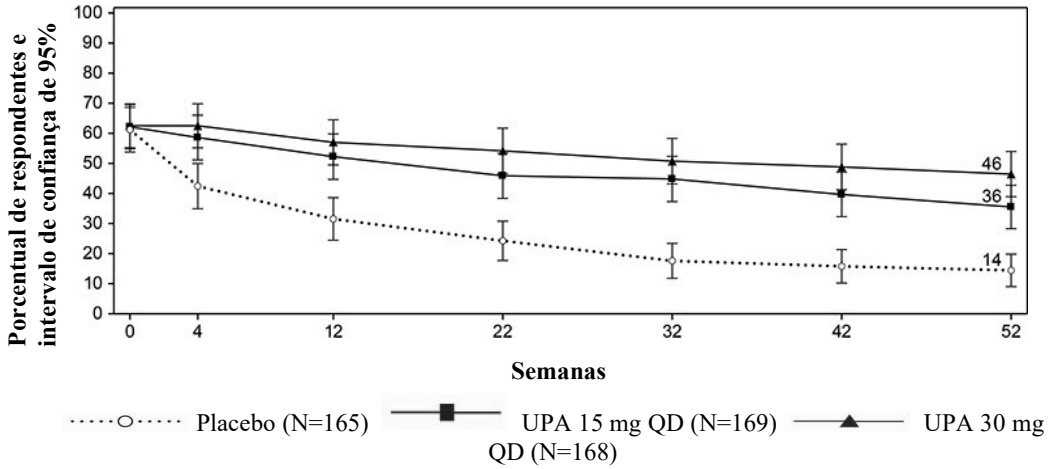
Estudo de Manutenção (CD-3)

A análise de eficácia para CD-3 avaliou 502 pacientes que alcançaram resposta clínica por SF/APS com o tratamento de indução de 12 semanas com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram rerrandomizados para receber um regime de manutenção de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg uma vez ao dia ou placebo por 52 semanas, representando um total de pelo menos 64 semanas de terapia.

Atividade clínica e sintomas da doença

Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg atingiu o desfecho coprimário de remissão clínica na Semana 52 em comparação com placebo (Figura 13, Tabela 24).

Figura 13. Proporção de Pacientes que atingiram Remissão Clínica no Estudo de Manutenção CD-3



QD = uma vez ao dia

Uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) obteve resposta clínica aprimorada por SF/APS na Semana 52 em comparação com placebo (43%, 55% e 20% para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg e placebo, respectivamente).

Os pacientes que receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg apresentaram melhora significativamente maior do início na fadiga, conforme medido pela pontuação FACIT-F na Semana 52 em comparação com o placebo.

Tabela 24. Proporção de pacientes que atingiram os desfechos primários e adicionais de eficácia na Semana 52 no estudo de manutenção CD-3

Grupo do tratamento	**PBO [+] N=165**	**UPA 15 mg N=169**	**UPA 30 mg N=168**	**Grupo do tratamento 15 mg vs PBO (95% IC)**	**Grupo do tratamento 30 mg vs PBO (95% IC)**
	Desfechos coprimários				
Remissão clínica [a]	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Falha biológica prévia	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Sem falha biológica prévia	N=39	N=45	N=41	12%	26%

	33%	44%	59%	(-9, 33)	(5, 47)
Resposta endoscópica [b]	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Falha biológica prévia	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Sem falha biológica prévia	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
	Desfechos adicionais				
Remissão clínica por CDAI [c]	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Resposta clínica (CR-100) [d]	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Remissão clínica sem corticosteroide s[a,e]	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Manutenção da remissão clínica [a,f]	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Remissão endoscópica [g]	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Cicatrização da mucosa [h]	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Remissão profunda [a,i]	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Abreviação: PBO = placebo, UPA = upadacitinibe
[+] O grupo placebo consistiu em pacientes que obtiveram resposta clínica por SF/APS com RINVOQ® 45 mg ao final do estudo de indução e foram randomizados para receber placebo no início da terapia de manutenção
* p < 0,001, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
** p < 0,01, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
*** nominal p < 0,001 comparação UPA vs PBO, diferença de tratamento ajustada (IC 95%)
[a] Média diária de FS ≤ 2,8 e APS ≤ 1,0 e nenhuma superior ao valor basal
[b] Diminuição da SES-CD > 50% desde o valor basal do estudo de indução (ou para pacientes com SES-CD de 4 no valor basal do estudo de indução, pelo menos uma redução de 2 pontos desde o valor basal do estudo de indução)
[c] CDAI < 150
[d] Redução de CDAI ≥ 100 pontos do basal
[e] Livre de corticosteroides por 90 dias antes da Semana 52 e obtenção de remissão clínica. Entre o subgrupo de pacientes que estavam em uso de corticosteroides no início da indução, 38% (N=63) no grupo RINVOQ 15 mg, 38% (N=63) no grupo RINVOQ 30 mg e 5% (N=61) no placebo foram sem corticosteroides por 90 dias antes da Semana 52 e em remissão clínica
[f] Definido como obtenção de remissão clínica na Semana 52 em pacientes que alcançaram remissão clínica no início do estudo de manutenção
[g] SES-CD ≤ 4 e uma redução de pelo menos 2 pontos em relação ao basal e sem subpontuação > 1 em qualquer variável individual
[h] Subpontuação de superfície ulcerada SES-CD de 0 em pacientes com subpontuação de superfície ulcerada SES-CD ≥ 1 no valor basal
[i] Remissão clínica e remissão endoscópica

Os pacientes que não obtiveram resposta clínica por SF/APS na indução de RINVOQ® (upadacitinibe) na Semana 12 nos estudos CD-1 e CD-2 (122 pacientes) receberam RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg uma vez ao dia, por mais 12 semanas. Destes pacientes, 53% obtiveram resposta clínica na Semana 24. Dos pacientes que responderam ao período de tratamento prolongado e continuaram a receber tratamento de manutenção com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, 25% obtiveram remissão clínica e 22% obtiveram resposta endoscópica na Semana 52.

Avaliação endoscópica

No CD-3, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg atingiu o desfecho coprimário de resposta endoscópica na Semana 52 em comparação com placebo (Tabela 24). Uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg (11% e 21%, respectivamente) em comparação com placebo (3%) atingiu SES-CD 0-2 na Semana 52. Remissão endoscópica livre de corticosteroides entre pacientes em uso de esteroide no início do estudo foi alcançado em uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg (17% e 25%, respectivamente) em comparação com placebo (3%) na Semana 52.

Resolução de manifestações extraintestinais

A resolução das manifestações extraintestinais foi observada em uma proporção maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (25%) e uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (36%) em comparação com placebo (15%) na Semana 52.

Tratamento de resgate

No CD-3, os pacientes que apresentaram resposta inadequada ou perda de resposta durante a manutenção foram elegíveis para receber tratamento de resgate com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg. Dos pacientes que foram randomizados para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e receberam tratamento de resgate de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg por pelo menos 12 semanas, 84% obtiveram resposta clínica por SF/APS e 48% obtiveram remissão clínica 12 semanas após o início do resgate. Dos pacientes que foram randomizados para o grupo placebo e receberam tratamento de resgate de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg por pelo menos 12 semanas, 88% obtiveram resposta clínica por SF/APS e 53% obtiveram remissão clínica 12 semanas após o início do resgate.

Resultados de Qualidade de Vida Relacionados à Saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short Form (36) Health Survey (SF-36), European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ 5D VAS), Work Productivity e Activity Impairment Questionnaire-Crohn's Disease (WPAI CD) e Crohn's Symptom Severity (CSS).

No CD-1 e CD-2, os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) obtiveram maior melhora desde o início, no escore total do IBDQ, todos os escores dos domínios do IBDQ, incluindo sintomas intestinais, sintomas sistêmicos, função emocional e função social, SF 36 Physical Component Summary (PCS) e

Pontuações de Resumo de Componentes Mentais (MCS) e EQ-5D VAS na Semana 12 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg para pontuação total IBDQ, EQ-5D VAS e pontuações SF-36 MCS, e com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg para pontuação SF-36 PCS até a Semana 52 no CD-3.

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) obtiveram maiores reduções em relação ao basal no comprometimento durante o trabalho, comprometimento geral no trabalho e comprometimento na atividade na Semana 12 em comparação com placebo em CD-1 e CD-2; e, adicionalmente, maior redução no tempo de trabalho perdido no CD-1, conforme avaliado pelo questionário WPAI CD. As melhorias foram mantidas até a Semana 52 em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg para comprometimento da atividade em CD-3.

Os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) obtiveram maiores melhorias desde o valor basal nos sintomas relacionados a Crohn e no impacto do sono, conforme avaliado pelo questionário CSS na Semana 12 em comparação com placebo em CD-1 e CD-2. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg até a Semana 52 em CD-3.

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. Mclnnes, 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

13. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, Hébuterne X, D'Haens G, Nakase H, Panés J, Higgins PDR, Juillerat P, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Reinisch W, Chen MH, Sanchez Gonzalez Y, Huang B, Xie W, Liu J, Weinreich MA, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet. 2022 Jun 4;399(10341):2113-2128. doi:

10.1016/S0140-6736(22)00581-5. Epub 2022 May 26. Erratum in: Lancet. 2022 Sep 24;400(10357):996. PMID: 35644166

14. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled induction study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in subjects with moderately to severely active crohn's disease who have inadequately responded to or are intolerant to biologic therapy. NLM Identifier: NCT03345836. ClinicalTrials.gov Web site. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836. Updated September 29, 2021. Accessed March 26, 2022.

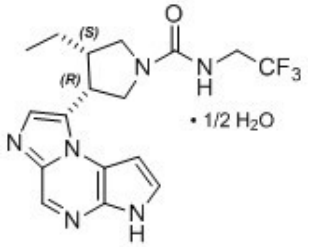
15. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled induction study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in subjects with moderately to severely active crohn's disease who have inadequately responded to or are intolerant to conventional and/or biologic therapies. NLM Identifier: NCT03345849. ClinicalTrials.gov Web site. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849. Updated February 21, 2022. Accessed March 26, 2022.

16. Colombel JF, Panes J, Lacerda AP, et al; Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease who failed prior biologics: Results from the randomized phase 3 U-EXCEED study. Presented at: Digestive Disease Week (DDW) May 21-24, 2022.

17. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled maintenance and long-term extension study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in subjects with Crohn's disease who completed the studies M14-431 or M14-433. NLM Identifier: NCT03345823. ClinicalTrials.gov Web site. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823. Updated April 11, 2021. Accessed May 17, 2022.

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 37ºC.
Upadacitinibe possui um peso molecular de 389,38 g/mol e uma fórmula molecular de $C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot ½ H_2O$. 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.
As citocinas pró inflamatórias (principalmente IL 6, IL 7, IL 15 e IFNγ) convertem sinais por meio da via JAK1 e estão envolvidas na patogênese das doenças inflamatórias intestinais. A inibição de JAK1 com upadacitinibe modula a sinalização das citocinas dependentes de JAK subjacentes à carga inflamatória e aos sinais e sintomas das doenças inflamatórias intestinais.

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 e outros marcadores de inflamação
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.
Em pacientes com doença de Crohn, foram observadas reduções na hsPCR e calprotectina fecal (FCP) após o tratamento com upadacitinibe. As diminuições em hsPCR e FCP foram mantidas até a Semana 52 no estudo de manutenção.

- 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 25.

Tabela 25. Propriedades farmacocinéticas de RINVOQ® (upadacitinibe)

Absorção	
$T_{máx}$ (h)	2-4
Efeito de refeição hipercalórica (em relação ao jejum)	Sem efeito clinicamente relevante AUC: ↑ 29%, $C_{máx}$ ↑ 39% a 60%
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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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, dermatite atópica, colite ou retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

- 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 26.

Tabela 26. Alteração na farmacocinética de upadacitinibe na presença de drogas administradas concomitantemente

Droga administrada concomitantemente	Regime de droga administrada concomitantemente	Regime de upadacitinibe	N	Proporção (IC de 90%)[a]		Impacto Clínico
				$C_{máx}$	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)	RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, uma vez ao dia é a dose recomendada para artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e dermatite atópica. Utilizar com cautela se usado cronicamente. Para RCU e doença de Crohn, a dose de indução deve ser reduzida para 30 mg e a dose de manutenção deve ser reduzida para 15 mg, quando combinada com inibidores potentes de CYP3A4.
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 $C_{máx}$ 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 27.

Tabela 27. Alteração na farmacocinética de drogas administradas concomitantemente na presença de upadacitinibe

Droga administrada concomitantemente	Regime de droga administrada concomitantemente	Regime de upadacitinibe	N	Proporção (IC de 90%)[a]		Impacto Clínico
				$C_{máx}$	AUC	
midazolam	Dose única de 5 mg	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
midazolam	Dose única de 5 mg	45 mg uma vez ao dia x 10 dias	19	0,75 (0,69 a 0,83)	0,76 (0,69 a 0,83)	Sem ajuste de dose
dextrometorfano	Dose única de 5 mg	45 mg uma vez ao dia x 11 dias	19	1,30 (1,13-1,50)	1,35 (1,18-1,54)	Sem ajuste de dose
rosuvastatina	Dose única de 5 mg	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	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 $C_{máx}$ 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 dermátomos, candidíase oral/esofágica e criptococos foram relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe). Uma taxa mais alta de infecções graves foi observada com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg.

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 predispô-los à infecção.

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. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando 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).
Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

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.
Considerar 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/mm^3). Não houve associação clara entre as baixas contagens de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves.

- Linfopenia: as contagens de linfócitos <500 células/mm^3 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 28 (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 embriofetal: 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.

- Resíduos de medicamentos nas fezes: relatos de resíduos de medicamentos nas fezes ou na saída de ostomia ocorreram em pacientes tomando RINVOQ® (upadacitinibe). A maioria dos relatos descreveu condições gastrointestinais anatômicas (por exemplo, ileostomia, colostomia, ressecção intestinal) ou funcionais com tempos de trânsito gastrointestinal encurtados. Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde se resíduos de medicamentos forem observados repetidamente. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente e, um tratamento alternativo deve ser considerado se houver uma resposta terapêutica inadequada.

- Hipoglicemia em pacientes tratados para diabetes: relatos de hipoglicemia após o início de inibidores de JAK, incluindo RINVOQ® (upadacitinibe), em pacientes recebendo tratamento para diabetes. Pode ser necessário ajustar a dose dos medicamentos antidiabéticos no caso de ocorrer hipoglicemia.

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, espondiloartrite axial não radiográfica e colite ou retocolite ulcerativa: 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 nesses pacientes.

- 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.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende de avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Rinvoq® (upadacitinibe) 15 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Rinvoq® (upadacitinibe) 30 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

Rinvoq® (upadacitinibe) 45 mg: Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

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 embriofetal 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 e 1,7 e 4 vezes a dose clínica de 45 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 e em 0,9 vezes a exposição esperada na dose clínica de 45 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, uma vez ao dia, não é recomendado para pacientes com dermatite atópica que estão em tratamento crônico com inibidores potentes da CYP3A4. Para pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn que usam inibidores potentes de CYP3A4, a dose de indução recomendada é de 30 mg uma vez ao dia e a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia. 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC) em sua embalagem original. Proteger da umidade. RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg apresenta 36 meses de validade e RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg apresenta 24 meses de validade a partir das datas de sua fabricação.
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 de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresenta coloração roxa biconvexo, oblongo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação 'a15' em um dos lados.

O comprimido revestido de liberação prolongada de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg apresenta coloração vermelha, oblongo, biconvexo, com dimensão de 14 x 8 mm e com gravação "a30" em um dos lados.

O comprimido revestido de liberação prolongada de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg apresenta coloração amarela, oblongo, biconvexo, com dimensão de 14 x 8 mm e com gravação "a45" 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
Pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos (adolescentes) e peso corporal de, no mínimo, 40 kg
Para pacientes adultos, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição individual do paciente.

• uma dose de 30 mg, uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença;
• uma dose de 30 mg, 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.

Para pacientes adolescentes, com 12 anos ou mais de idade e peso de no mínimo 40 kg, a dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia; Se a resposta for inadequada, a dose pode ser ajustada para 30 mg uma vez ao dia. Deve-se utilizar a menor dose eficaz para manutenção.

RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em pacientes pediátricos com idade igual ou maior a 12 anos porém 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.

Colite ou retocolite ulcerativa (RCU)
Indução
A dose de indução recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 45 mg uma vez ao dia por 8 semanas. Para pacientes que não obtiveram benefício terapêutico adequado até a Semana 8, o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, uma vez ao dia, pode ser estendido por mais 8 semanas. RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser descontinuado em qualquer paciente que não apresente evidência de benefício terapêutico na Semana 16.

Manutenção
A dose recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) para tratamento de manutenção é 15 ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição clínica e individual do paciente:

• uma dose de 30 mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença ou que requerem tratamento de indução por 16 semanas;
• uma dose de 30 mg uma vez ao dia pode ser apropriada para pacientes que não apresentaram benefício terapêutico adequado com 15 mg uma vez ao dia;
• a menor dose eficaz para manutenção deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia.
Em pacientes que responderam ao tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Doença de Crohn
Indução
A dose de indução recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 45 mg, uma vez ao dia, durante 12 semanas.

Manutenção
A dose de manutenção recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg ou 30 mg, uma vez ao dia, com base na condição individual do paciente:

• uma dose de 30 mg, uma vez ao dia, pode ser apropriada para pacientes com alta carga de doença ou aqueles que não apresentam benefício terapêutico adequado com 15 mg uma vez ao dia.
• uma dose de 30 mg, uma vez ao dia, é recomendada para pacientes que não obtiveram benefício terapêutico adequado após a indução inicial de 12 semanas. Para esses pacientes, RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico após 24 semanas de tratamento.
• a menor dose eficaz para a manutenção do tratamento deve ser utilizada.

Para pacientes ≥ 65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15 mg uma vez ao dia.
Em pacientes que estão respondendo ao tratamento de indução ou manutenção com RINVOQ® (upadacitinibe), os corticosteroides podem ser reduzidos e/ou descontinuados de acordo com o tratamento padrão.

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/mm^3, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm^3 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 28, a seguir:

Tabela 28. 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, espondiloartrite axial não radiográfica, colite ou retocolite ulcerativa e doença de Crohn: 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 adolescentes a partir de 12 anos de idade 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 populacionais.

- 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 2.683 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.
Dos 576 pacientes que responderam à indução com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg uma vez ao dia e receberam tratamento de manutenção nos estudos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), 52 pacientes tinham 65 anos ou mais. Em idosos, observou-se maior taxa de eventos adversos gerais em comparação com pacientes mais jovens e no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg uma vez ao dia, em comparação com a dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia.
Dos 673 pacientes que responderam ao tratamento de indução com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e receberam tratamento de manutenção nos estudos para tratamento da doença de Crohn, 23 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais. Uma taxa mais alta de eventos adversos gerais foi observada em idosos tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg em comparação com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e em pacientes mais jovens.

Pacientes com comprometimento renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O uso de RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em indivíduos com nefropatia em estágio terminal. RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado para uso em pacientes com doença renal em estágio terminal (eTFG < 15mL/min/1,73m^2). 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")**.
Em pacientes com insuficiência renal grave, os seguintes ajustes de dose são recomendados:

Tabela 29. Dose recomendada para insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada de > 15 e < 30 mL/min/1,73m^2)

	Indicação	**Dose recomendada uma vez ao dia**
Insuficiência renal grave	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica e dermatite atópica	15 mg
	Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) e Doença de Crohn	Indução: 30 mg
		Manutenção: 15 mg

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 por 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 (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 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 (≥ 1/10): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): pneumonia, herpes zoster, herpes simples**, candidíase oral.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): neutropenia

- Distúrbios metabólicos e nutricionais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): tosse

- Distúrbios gastrointestinais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): náusea

- Distúrbios gerais e condições no local de administração
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): pirexia

- Investigações
Reação comum (≥ 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 (LSN) 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 LSN 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 LSN 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 LSN 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/mm^3 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/mm^3. 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/mm^3 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 por 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 3.096 pacientes com dermatite atópica foram tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) em estudos clínicos, o equivalente a 10.222 pacientes-ano de exposição, dos quais 2.652 foram expostos ao upadacitinibe por pelo menos um ano. Nos estudos globais de fase 3, 1.337 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.130 foram expostos por pelo menos um ano e 1.346 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 1.179 foram expostos por pelo menos um ano.

Quatro estudos globais controlados por 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 (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 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 (≥ 1/10): infecções do trato respiratório superior (ITRS**).
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): herpes simples***, herpes zoster, foliculite, influenza.
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): pneumonia, candidíase oral.

- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): Câncer de pele não melanoma*****

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): neutropenia, anemia.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): tosse.

- Distúrbios gastrointestinais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): náusea, dor abdominal****.

- Distúrbios gerais e condições no local de administração
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): pirexia, fadiga.

- Investigações
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de peso.
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): aumento de ALT, aumento de AST.

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:
Reação muito comum (≥ 1/10): acne.
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): urticária.

- Distúrbios do sistema nervoso:
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): dor de cabeça.

*Não inclui pacientes dos subestudos suplementares para adolescentes.
**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.
*****Apresentado como termos agrupados

O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) no tratamento em longo prazo, até a Semana 260, foi similar ao perfil de segurança observado na Semana 16.

Reações adversas específicas
Infecções
Em estudos clínicos controlados por 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, até a Semana 260, para os grupos de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 82,6 e 92,7 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Em estudos clínicos controlados por 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 a 0,6% no grupo placebo. A taxa de infecções graves em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos

RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 2,2 e 2,6 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 até a Semana 260 para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi < 0,1 eventos por 100 pacientes-ano.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)
A infecção oportunista (excluindo TB e herpes zoster) mais frequentemente relatada nos estudos globais de dermatite atópica foi eczema herpético. Em estudos clínicos controlados por 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 a 0,4% no grupo placebo. A taxa de eczema herpético em longo prazo até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 1,5 e 1,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.
A taxa de herpes zoster em longo prazo, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,2 e 5,3 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Malignidade
Em estudos clínicos controlados por 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 a 0% no grupo de placebo. A taxa de incidência em longo prazo de malignidades excluindo CPNM, em longo prazo até a Semana 260 para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,3 e 0,4 e por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Perfurações gastrointestinais
Não houve casos de perfurações gastrointestinais relatados em qualquer grupo de tratamento nos estudos controlados por placebo. A taxa de incidência de perfuração gastrointestinal em longo prazo, até a Semana 260, para ambos os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi < 0,1 eventos por 100 pacientes-ano.

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, até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi 0,1 e 0,2 por 100 pacientes-ano, respectivamente.

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 triglicerídeos 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/mm^3 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/mm^3. 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/mm^3 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 541 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos e peso corporal não inferior a 40 kg, com dermatite atópica, foram tratados nos estudos globais de fase 3 (n = 343) e nos subestudos suplementares para adolescentes (n = 198), dos quais 264 foram expostos a 15 mg e 265 foram expostos a 30 mg. O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi semelhante em adolescentes (a partir de 12 anos) e adultos até a Semana 260. A taxa de incidência em longo prazo de reação adversa ao medicamento de papiloma cutâneo até a Semana 260, para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 2,2 e 3,9 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Colite ou retocolite ulcerativa (RCU)
RINVOQ® (upadacitinibe) tem sido estudado em pacientes com RCU ativa moderada a grave em um estudo de fase 2b e em 3 estudos clínicos de fase 3 (UC-1, UC-2 e UC-3) randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e um estudo de extensão de longo prazo (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**) com um total de 1.313 pacientes representando 3.537 pacientes-anos de exposição, dos quais um total de 959 pacientes foram expostos por pelo menos um ano.
Nos estudos de indução (fase 2b, UC-1 e UC-2), 719 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg, dos quais 513 foram expostos por 8 semanas e 127 pacientes foram expostos por até 16 semanas.
No estudo de manutenção UC-3 e no estudo de extensão de longo prazo, 285 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 193 foram expostos por pelo menos um ano e 291 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 214 foram expostos por pelo menos um ano.
A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 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 (≥ 1/10): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).

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

Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): pneumonia*.

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): neutropenia*, linfopenia*.

- Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): hipercolesterolemia*, hiperlipidemia*.

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): acne*, exantema*

- Distúrbios gerais e condições no local de administração

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): pirexia

- Investigações

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST.

- Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)

Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): câncer de pele não melanoma*

*Apresentado como termos agrupados

O perfil de segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) com tratamento de longo prazo foi consistente com o do período controlado por placebo.

Reações adversas específicas

Infecções

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infecção ao longo de 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e no grupo placebo foi de 20,7% e 17,5%, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infecção acima de 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 40,4% e 44,2%, respectivamente, e de 38,8% no grupo placebo. A taxa de infecção no longo prazo para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 64,5 e 77,8 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente.

Infecções graves

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de infecção grave ao longo de 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e no grupo placebo foi de 1,3% e 1,3%, respectivamente. Nenhuma infecção grave adicional foi observada durante 8 semanas de tratamento de indução prolongado com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de infecção grave durante 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,6%, e 3,2%, respectivamente, e 3,3% no grupo placebo. A taxa de infecção grave a longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 3,0 e 4,6 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente. A infecção grave mais frequentemente relatada nos estudos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) foi a pneumonia por COVID-19.

Tuberculose

Nos estudos clínicos de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), houve 1 caso de tuberculose ativa relatado em um paciente recebendo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg durante o estudo de extensão de longo prazo.

Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, a frequência de infecções oportunistas (excluindo tuberculose e herpes zoster) no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg foi de 0,4% e no grupo placebo foi de 0,3%. Não foram observadas infecções oportunistas adicionais (excluindo tuberculose e herpes zoster) durante o tratamento por indução prolongado de 8 semanas com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, a frequência de infecção oportunista (excluindo tuberculose e herpes zoster), foi de 0,8% com o placebo e nos grupos RINVOQ®

(upadacitinibe) 15 mg e 30 mg. A taxa de infecção oportunista no longo prazo (excluindo tuberculose e herpes zoster) para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,3 e 0,6 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

O herpes zoster foi relatado em 0 pacientes tratados com placebo e em 4 pacientes (3,8 por 100 pacientes-anos) tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg por 8 semanas. Em pacientes que receberam tratamento por indução de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg por até 16 semanas em UC-1 e UC-2, foi relatado herpes zoster em 5 pacientes (12,9 por 100 pacientes-anos). A taxa de herpes zoster de longo prazo para os grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 4,5 e 7,2 eventos por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Malignidade

Nos estudos de indução controlados por placebo, não houve relatos de malignidade. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de malignidades, excluindo CPNM (Câncer de Pele Não Melanoma) nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,4% e 0,8%, respectivamente, e 0,4% no grupo placebo. A taxa de incidência de malignidades no longo prazo, excluindo CPNM para o RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, foi de 0,7 e 0,4 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Perfurações gastrointestinais

No período de manutenção controlado por placebo, foi relatada perfuração gastrointestinal em 1 paciente tratado com placebo (1,5 por 100 pacientes-ano) e em nenhum paciente tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou 30 mg. No estudo de extensão de longo prazo, 1 paciente tratado com RINVOQ 15 mg (0,1 por 100 pacientes-ano) e 1 paciente tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (<0,1 por 100 pacientes-ano) relataram tais eventos.

Trombose

Nos estudos de indução controlados por placebo, a frequência de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) durante 8 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg foi de 0,1% e 0,3% no grupo placebo, respectivamente. Nenhum evento adicional de trombose venosa foi relatado com o tratamento de indução prolongado com RINVOQ® (upadacitinibe) de 45 mg. No estudo de manutenção controlado por placebo, a frequência de trombose venosa ao longo de 52 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,8% e 0,8%, respectivamente, e 0% no grupo placebo. A taxa de incidência de trombose venosa no longo prazo para RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg foi de 0,7 e 0,6 por 100 pacientes-anos, respectivamente.

Elevações da transaminase hepática

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, as elevações da alanina transaminase (ALT) e da aspartato transaminase (AST) ≥ 3 x o limite superior normal (LSN) em pelo menos uma medição foram observadas em 1,5% e 1,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0% e 0,3% com placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, elevações de ALT ≥ 3 x LSN em pelo menos uma medição foram observadas em 2,0% e 4,4% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e 1,2% com placebo, respectivamente. Elevações da AST ≥ 3 x LSN em pelo menos uma medida foram observadas em 1,6% e 2,0% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e 0,4% com placebo, respectivamente. A maioria dos casos de elevações da transaminase hepática foi assintomático e transitório. O padrão e a incidência de elevações de ALT/AST permaneceram geralmente estáveis ao longo do tempo, inclusive em estudos de extensão de longo prazo.

Elevações lipídicas

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL, em estudos de indução e manutenção controlados por placebo durante 8 e 52 semanas, respectivamente. As alterações basais nos parâmetros lipídicos estão resumidas abaixo:

• O colesterol total médio aumentou 0,95 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,87 mmol/L e 1,19 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

• O HDL médio aumentou 0,44 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,24 mmol/L e 0,34 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

• O LDL médio aumentou 0,52 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,64 mmol/L e 0,80 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

• O triglicérides médio diminuiu 0,05 mmol/L no grupo de indução RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e mudou para 0,02 mmol/L e 0,12 mmol/L nos grupos de manutenção RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg, respectivamente.

Elevações da creatina fosfoquinase

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, observou-se aumento dos valores de creatina fosfoquinase (CPK). As elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 2,2% e 0,3% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, elevações de CPK > 5 x LSN foram relatadas em 4,4% e 6,8% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 1,2% no grupo placebo, respectivamente. A maioria das elevações > 5 x LSN foi transitória e não houve necessidade de descontinuação do tratamento.

Neutropenia

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, a diminuição nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm^3 em pelo menos uma medição ocorreu em 2,8% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0% no grupo placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm^3 em pelo menos uma medição ocorreu em 0,8% e 2,4% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 0,8% no grupo placebo, respectivamente.

Linfopenia

Nos estudos de indução controlados por placebo ao longo de 8 semanas, reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3 em pelo menos uma medição ocorreu em 2,0% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e 0,8% no grupo placebo, respectivamente. No estudo de manutenção controlado por placebo ao longo de 52 semanas, reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3 em pelo menos uma medição ocorreu em 1,6% e 1,2% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 0,8% no grupo placebo, respectivamente.

Anemia

Nos estudos de indução controlados por placebo durante 8 semanas, reduções da hemoglobina abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma medição ocorreu em 0,3% dos pacientes no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e em 2,1% no grupo placebo. No estudo de manutenção controlado por placebo durante 52 semanas, reduções da hemoglobina abaixo de 8 g/dL em pelo menos uma medição ocorreu em 0% e 0,4% dos pacientes nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 30 mg e em 1,2% no grupo placebo, respectivamente.

Doença de Crohn

RINVOQ® (upadacitinibe) foi estudado em pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave em três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo de Fase 3 (CD-1, CD-2 e CD-3) (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) com um total de 833 pacientes representando 1203 pacientes-anos de exposição, dos quais um total de 536 pacientes foram expostos por pelo menos um ano.
Nos estudos de indução (CD-1 e CD-2), 674 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg durante o período controlado por placebo, dos quais 592 foram expostos por 12 semanas e 142 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg durante o período de tratamento prolongado.
No estudo de manutenção CD-3, 221 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 89 foram expostos por pelo menos um ano e 229 pacientes receberam pelo menos uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg, dos quais 107 foram expostos por pelo menos um ano.

Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com DC, tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) foi consistente com o perfil de segurança conhecido de RINVOQ® (upadacitinibe).

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 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 (≥ 1/10): infecções do trato respiratório superior (ITRS*).
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): bronquite[a], herpes zoster[a], herpes simples[a], foliculite, influenza, pneumonia[a]
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): candidíase oral.
- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Reação incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100): Câncer de pele não melanoma[a]

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): anemia[a], neutropenia[a]

- Distúrbios metabólicos e nutricionais
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): hipercolesterolemia[a], hiperlipidemia[a]

- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): acne[a]

- Distúrbios gerais e condições no local de administração
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): fadiga, pirexia

- Investigações
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST

- Distúrbios do sistema nervoso
Reação comum (≥ 1/100 a < 1/10): dor de cabeça[a]

[a] Apresentado como termo agrupado

Reações Adversas Específicas

Perfurações gastrointestinais
Durante o período controlado por placebo nos estudos clínicos de indução de Fase 3, foi relatada perfuração gastrointestinal em 1 paciente (0,1%) tratado com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg e em nenhum paciente tratado com placebo, por 12 semanas. Em todos os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 45 mg (n=938) durante os estudos de indução, foi relatada perfuração gastrointestinal em 4 pacientes (0,4%). No período de longo prazo controlado por placebo, a perfuração gastrointestinal foi relatada em 1 paciente de cada grupo, placebo (0,7 por 100 pacientes-ano), RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg (0,4 por 100 pacientes-ano) e RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg (0,4 por 100 pacientes-ano). Em todos os pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 30 mg na terapia de resgate (n=336), foi relatada perfuração gastrointestinal em 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-ano) no tratamento de longo prazo.

- Experiência pós-comercialização
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.
• Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: alteração da coloração do sêmen (azul ou verde).

Ocorreram relatos de casos de alteração da coloração do sêmen (azul ou verde) em pacientes que utilizavam RINVOQ® (upadacitinibe). A maioria dos relatos ocorreu com a dose de 45 mg de RINVOQ®

(upadacitinibe). Não foram relatadas reações adversas clinicamente relevantes associadas à alteração da coloração do sêmen.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos 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, o paciente necessita ser monitorado quanto aos sinais e sintomas de reações adversas. Pacientes que venham a desenvolver reações adversas deverão receber tratamento adequado. Não há antídoto para o upadacitinibe.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0017

Produzido por:
AbbVie Ireland NL B.V.
Sligo - Irlanda

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

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

PRESERVE A NATUREZA · MATERIAL RECICLÁVEL ·

BU33

abbvie

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	**N° do Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° 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	**N° do Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° 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
07/04/2022	1594537/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2022	1594537/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2022	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

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 – Incusão 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
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

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

04/08/2023	0816928/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/08/2023	0816928/23-1	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
10/11/2023	1241764/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/11/2023	1241764/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/11/2023	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
19/02/2024	0192811/24-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/10/2021	4041409/21-4 4041383/21-7	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração	14/02/2024	Todos os itens	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
26/07/2024	1028013/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/07/2024	1028013/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/07/2024	VP: Item 08 VPS: Itens 02 e 09	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28

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

18/09/2024	1285965/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/09/2024	1285965/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/09/2024	VP: Item 04 e 08 VPS: Itens 05 e 09	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
25/04/2025	0559859/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/04/2025	0559859/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/04/2025	VP: Itens 01, 02, 04, 05, 06 e 08 Dizeres Legais VPS: Itens 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08 e 09 Dizeres Legais	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
28/11/2025	1544475/25-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	1544475/25-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	Adequação de bula conforme atualização da RDC nº 770/2022 e IN nº 200/2022*	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28

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

04/03/2026	0213790/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2026	0213790/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2026	VP: Item 05, 06 e 08 VPS: Itens 02, 07 e 09	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
16/04/2026	0373459/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/04/2026	0373459/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/04/2026	VP: Item 08 VPS: Item 09	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
20/05/2026	0494913/26-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/07/2024	0922260/24-0	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	22/04/2026	VP: Itens 06 e 08 VPS: Itens 02, 08 e 09	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28
12/08/2026	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2026	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/08/2026	Alterações editoriais VP: Itens 08 e 09 VPS: Itens 09 e 10	VP e VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 30 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 45 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 28

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