

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб (upadacitinib).

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб (upadacitinib).

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 45 mg упадацитиниб (upadacitinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

Лилави, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, 14 x 8 mm с отпечатан от едната страна надпис „a15“.

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

Червени, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, 14 x 8 mm, с отпечатан от едната страна надпис „a30“.

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

Жълти до пъстри жълти, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, 14 x 8 mm, с отпечатан от едната страна надпис „a45“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

RINVOQ е показан за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). RINVOQ може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

Псориатичен артрит

RINVOQ е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). RINVOQ може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

Аксиален спондилоартрит

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (nr-axSpA)

RINVOQ е показан за лечение на възрастни пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които се изразяват в повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID).

Анкилозиращ спондилит (AS, рентгенографски аксиален спондилоартрит)

RINVOQ е показан за лечение на активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Атопичен дерматит

RINVOQ е показан за лечение на умерен до тежък атопичен дерматит при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, които са кандидати за системна терапия.

Улцерозен колит

RINVOQ е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или към биологичен лекарствен продукт.

Болест на Crohn

RINVOQ е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болест на Crohn при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или към биологичен лекарствен продукт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с упадацитиниб трябва да се започне и проследява от лекари с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които е показан упадацитиниб.

Дозировка

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит

Препоръчителната доза упадацитиниб е 15 mg веднъж дневно.

Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти с аксиален спондилоартрит, които нямат клиничен отговор след лечение в продължение на 16 седмици. Някои пациенти, които първоначално имат частичен отговор, е възможно впоследствие да се подобрят при продължаване на лечението след 16 седмици.

Атопичен дерматит

Възрастни

Препоръчителната доза упадацитиниб е 15 mg или 30 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалното състояние на пациента.

- Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), големи нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events, МАСЕ) и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4).
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти с по-голяма тежест на заболяването, които не са с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4) или пациенти с неадекватен отговор към 15 mg веднъж дневно.
- Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за поддържане на отговора.

При пациенти на възраст на и над 65 години, препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

Препоръчителната доза упадацитиниб е 15 mg веднъж дневно за юноши с тегло най-малко 30 kg.

Съпътстващи локални терапии

Упадацитиниб може да се използва със или без локални кортикостероиди. Може да се използват локални калциневринови инхибитори за чувствителни области, като лицето, шията, интертригинозните и гениталните области.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с упадацитиниб при пациенти, при които няма доказателства за терапевтичната полза след лечение в продължение на 12 седмици.

Улцерозен колит

Индукция

Препоръчителната индукционна доза упадацитиниб е 45 mg веднъж дневно в продължение на 8 седмици. При пациенти, които не са постигнали адекватна терапевтична полза до седмица 8, употребата на упадацитиниб 45 mg веднъж дневно може да продължи още 8 седмици (вж. точки 4.8 и 5.1). Упадацитиниб трябва да бъде спрял при всеки пациент, който не показва данни за терапевтична полза до седмица 16.

Поддържане

Препоръчителната поддържаща доза упадацитиниб е 15 mg или 30 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалните особености на пациента:

- Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4).
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща при някои пациенти, като например тези с по-голяма тежест на заболяването или изискващи 16-седмично индукционно лечение,

които не са с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4) или които не показват адекватна терапевтична полза от 15 mg веднъж дневно.

- Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за поддържане на отговора.

При пациенти на възраст на и над 65 години, препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

При пациенти, които са отговорили на лечението с упатацитиниб, кортикостероидите могат да бъдат намалени и/или спрени в съответствие със стандарта за лечение.

Болест на Crohn

Индукция

Препоръчителната индукционна доза упатацитиниб е 45 mg веднъж дневно в продължение на 12 седмици. При пациенти, които не са постигнали адекватна терапевтична полза след първоначалното 12-седмично индукционно лечение, може да се обмисли удължено индукционно лечение за допълнителни 12 седмици с доза 30 mg веднъж дневно. При тези пациенти приемът на упатацитиниб трябва да се преустанови, ако няма данни за терапевтична полза след 24 седмици лечение.

Поддържане

Препоръчителната поддържаща доза упатацитиниб е 15 mg или 30 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалните особености на пациента:

- Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4).
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща при пациенти с голяма тежест на заболяването, които не са с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4) или които не показват адекватна терапевтична полза с 15 mg веднъж дневно.
- Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за поддържане на отговора.

При пациенти на възраст на и над 65 години препоръчителната поддържаща доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

При пациенти, които са отговорили на лечението с упатацитиниб, кортикостероидите могат да бъдат намалени и/или спрени в съответствие със стандарта за лечение.

Взаимодействия

При пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn, получаващи мощни инхибитори на цитохром Р450 (СУР) 3А4 (напр. кетоназол, кларитромицин), препоръчителната индукционна доза е 30 mg веднъж дневно, а препоръчителната поддържаща доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Започване на приема на дозата

Лечението не трябва да се започва при пациенти с абсолютен брой лимфоцити (ALC) < 0,5 x 10⁹ клетки/l, абсолютен брой неутрофили (ANC) < 1 x 10⁹ клетки/l или нива на хемоглобин (Hb) < 8 g/dl (вж. точка 4.4 и 4.8).

Прекъсване на приема на дозата

Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, докато инфекцията бъде овладяна.

Прекъсване на приложението може да бъде необходимо за контролиране на лабораторни отклонения, както е описано в Таблица 1.

Таблица 1 Лабораторни показатели и насоки за мониторинг

Лабораторен показател	Поведение	Насоки за мониториране
Абсолютен брой неутрофили (ANC)	Лечението трябва да се прекъсне, ако ANC е $< 1 \times 10^9$ клетки/л и може да бъде възобновено, когато ANC се върне над тази стойност	Оценете на изходно ниво и след това, не по-късно от 12 седмици след започване на лечението. След това оценете според индивидуалния контрол на пациента.
Абсолютен брой лимфоцити (ALC)	Лечението трябва да се прекъсне, ако ALC е $< 0,5 \times 10^9$ клетки/л и може да бъде възобновено, когато ALC се върне над тази стойност	
Хемоглобин (Hb)	Лечението трябва да се прекъсне, ако Hb е < 8 g/dl и може да бъде възобновено, когато Hb се върне над тази стойност	
Чернодробни трансминази	Лечението трябва да се прекъсне временно при съмнение за причинено от лекарството чернодробно увреждане	Оценете на изходно ниво и след това, според рутинния контрол на пациента.
Липиди	Пациентите трябва да се контролират съгласно международните клинични препоръки за хиперлипидемия	Оценете 12 седмици след започване на лечението и след това, съгласно международните клинични указания за хиперлипидемия

Специални популации

Старческа възраст

Ревматоиден артрит, псориаичен артрит и аксиален спондилоартрит

Има ограничени данни при пациенти на възраст на и над 75 години.

Атопичен дерматит

При атопичен дерматит не се препоръчват дози, по-високи от 15 mg веднъж дневно при пациенти на възраст на и над 65 години (вж. точка 4.8).

Улцерозен колит и болест на Crohn

При улцерозен колит и болест на Crohn дози, по-високи от 15 mg веднъж дневно за поддържаща терапия, не се препоръчват при пациенти на възраст на и над 65 години (вж. точка 4.8).

Безопасността и ефикасността на упадацитиниб при пациенти на възраст на и над 75 години все още не са установени.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Има ограничени данни за употреба на упадацитиниб при лица с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Упадацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, както е описано в Таблица 2. Употребата на упадацитиниб не е проучвана при участници с бъбречно заболяване в терминален стадий и поради това не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Таблица 2 Препоръчителна доза при тежка степен на бъбречно увреждане^a

Терапевтично показание	Препоръчителна доза веднъж дневно
Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, аксиален спондилоартрит, атопичен дерматит	15 mg
Улцерозен колит, болест на Crohn	Индукция: 30 mg
	Поддържане: 15 mg
^a изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 15 до < 30 ml/min/1,73 m ²	

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Упадациитиниб не трябва да се използва при пациенти с тежка (Child-Pugh C) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на RINVOQ при деца с атопичен дерматит на възраст под 12 години не са установени. Липсват данни. Липсват данни за клинична експозиция при юноши < 40 kg (вж. точка 5.2).

Безопасността и ефикасността на RINVOQ при деца и юноши с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, аксиален спондилоартрит, улцерозен колит и болест на Crohn, на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

RINVOQ трябва да се приема перорално веднъж дневно със или без храна, като може да се приема по всяко време на деня. Таблетките трябва да се гълтат цели и не трябва да се делят, разтрошават или дъвчат, за да се гарантира, че цялата доза се освобождава правилно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза (ТВ) или активни сериозни инфекции (вж. точка 4.4).
- Тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Упадациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти: <ul style="list-style-type: none">- на възраст на и над 65 години;- с анамнеза за атеросклеротична сърдечносъдова болест или други сърдечносъдови рискови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Употреба при пациенти на възраст на и над 65 години

Като се има предвид повишеният риск от МАСЕ, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смъртност по всякаква причина при пациенти на възраст на и над 65 години, както е наблюдавано в голямо рандомизирано проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на Janus киназата (JAK)), упадацитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти на възраст на и над 65 години има повишен риск от нежелани реакции с упадацитиниб 30 mg веднъж дневно. Поради това препоръчителната доза при продължителна употреба при тази популация пациенти е 15 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Имуносупресивни лекарствени продукти

Комбинацията с други мощни имуносупресори като азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, такролимус и биологични DMARD или други JAK инхибитори не е оценена в клинични проучвания и не се препоръчва, тъй като рискът от допълнителна имуносупресия не може да бъде изключен.

Сериозни инфекции

Има съобщения за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи упадацитиниб. Най-честите сериозни инфекции, съобщавани за упадацитиниб, включват пневмония и целулит (вж. точка 4.8). Има съобщения за случаи на бактериален менингит и сепсис при пациенти, получаващи упадацитиниб. От опортюнистичните инфекции, при прилагане на упадацитиниб са съобщавани туберкулоза, мултидерматомен херпес зостер, кандидоза на устата/хранопровода и криптококоза.

Лечение с упадацитиниб не трябва да се започва при пациенти с активна, сериозна инфекция, включително локализирана инфекции.

Обмислете рисковете и ползите преди започване на лечението с упадацитиниб при пациенти:

- с хронична или повтаряща се инфекция;
- които са били изложени на туберкулоза;
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция;
- които са пребивавали или пътували в райони на ендемична туберкулоза или ендемични микози; или
- с подлежащи състояния, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на признаци и симптоми на инфекция по време на и след лечение с упадацитиниб. Терапията с упадацитиниб трябва да бъде прекъсната, ако пациентът развие сериозна или опортюнистична инфекция. Пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с упадацитиниб, трябва да бъде подложен на незабавно и цялостно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент; трябва да се започне подходяща антимикробна терапия, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението с упадацитиниб трябва да бъде прекъснато, ако пациентът не отговаря на антимикробна терапия. Лечението с упадацитиниб може да бъде възобновено, след като инфекцията бъде овладяна.

Наблюдава се по-висока честота на сериозни инфекции при упадацитиниб 30 mg в сравнение с упадацитиниб 15 mg.

Тъй като има по-висока честота на инфекции при хората в старческа възраст и при популациите с диабет като цяло, трябва да се внимава при лечението на хора в старческа възраст и пациенти с диабет. При пациенти на възраст на и над 65 години упадациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 4.2).

Туберкулоза

Пациентите трябва да бъдат оценявани за туберкулоза (ТБ) преди започване на терапия с упадациитиниб. Упадациитиниб не трябва да се дава на пациенти с активна ТБ (вж. точка 4.3). Противотуберкулозна терапия трябва да се обмисли преди започване на лечение с упадациитиниб при пациенти с нелекувана преди това латентна ТБ или при пациенти с рискови фактори за туберкулозна инфекция.

Препоръчва се консултация с лекар специалист с опит в лечението на ТБ, която да подпомогне при взимането на решение дали започването на противотуберкулозна терапия е подходящо за конкретния пациент.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие на признаци и симптоми на туберкулоза, включително пациенти с отрицателен тест за латентна туберкулозна инфекция, преди започване на терапия.

Вирусна реактивация

В клинични проучвания се съобщава за вирусна реактивация, включително за случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) (вж. точка 4.8). Рискът от херпес зостер е по-висок при японски пациенти, лекувани с упадациитиниб. Ако пациентът развие херпес зостер, трябва да се обмисли прекъсване на терапията с упадациитиниб, докато епизодът премине.

Скрининг за вирусен хепатит и наблюдение за реактивация трябва да се извършат преди започване и по време на терапията с упадациитиниб. Пациентите с положителен тест за антитела срещу хепатит С и РНК на вируса на хепатит С са изключени от клиничните проучвания. Пациентите с положителен тест за повърхностен антиген на хепатит В или ДНК на вируса на хепатит В са изключени от клиничните проучвания. Ако по време на приема на упадациитиниб се открие ДНК на вируса на хепатит В, трябва да се направи консултация със специалист по чернодробни заболявания.

Ваксинация

Липсват данни за отговора при ваксинацията с живи ваксини при пациенти, получаващи упадациитиниб. Използването на живи, атенюирани ваксини по време на или непосредствено преди терапията с упадациитиниб не се препоръчва. Преди започване на лечение с упадациитиниб се препоръчва пациентите да приключат с всички имунизации, включително профилактични ваксинации срещу херпес зостер, в съответствие с актуалния имунизационен календар (вж. точка 5.1 относно данни за адювантна рекомбинантна гликопротеин Е ваксина срещу херпес зостер и инактивирана пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана) и съпътстващо приложение с упадациитиниб).

Злокачествено заболяване

Съобщава се за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, приемащи JAK инхибитори, включително упадациитиниб.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава по-висока честота на

злокачествени заболявания, особено рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (non-melanoma skin cancer, NMSC), в сравнение с инхибиторите на тумор-некротизиращия фактор (tumour necrosis factor, TNF).

По-висока честота на злокачествени заболявания се наблюдава при упадацитиниб 30 mg в сравнение с упадацитиниб 15 mg.

При пациенти на възраст на и над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи или с други рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване), упадацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Немеланомен рак на кожата

Съобщава се за NMSC при пациенти, лекувани с упадацитиниб (вж. точка 4.8). При упадацитиниб 30 mg се наблюдава по-висока честота на NMSC в сравнение с упадацитиниб 15 mg. Периодичният дерматологичен преглед е препоръчителен за всички пациенти, особено тези, които са с рискови фактори за рак на кожата.

Хематологични отклонения

При $\leq 1\%$ от пациентите в клинични проучвания се съобщава за абсолютен брой неутрофили (ANC) $< 1 \times 10^9$ клетки/l, абсолютен брой лимфоцити (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l и хемоглобин < 8 g/dl (вж. точка 4.8). Лечението не трябва да се започва или трябва временно да се прекъсне, при пациенти с ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l или хемоглобин < 8 g/dl, наблюдавани по време на рутинен преглед на пациентите (вж. точка 4.2).

Гастроинтестинални перфорации

Съобщава се за случаи на дивертикулит и гастроинтестинални перфорации в клинични изпитвания и от постмаркетингови източници (вж. точка 4.8).

Упадацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са с риск от гастроинтестинална перфорация (напр. пациенти с дивертикуларна болест, анамнеза за дивертикулит или пациенти, които приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди или опиоиди). Пациенти с активна форма на болест на Crohn са с повишен риск от развитие на интестинална перфорация. Пациенти с новопоявили се абдоминални признаци и симптоми трябва незабавно да бъдат оценени за ранно идентифициране на дивертикулит или гастроинтестинална перфорация.

Големи нежелани сърдечносъдови събития

Наблюдавани са случаи на МАСЕ в клинични проучвания на упадацитиниб.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава по-висока честота на МАСЕ, определени като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда (МИ) и нелетален инсулт, в сравнение с TNF инхибитори.

По тази причина при пациенти на възраст на и над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, упадацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Липиди

Лечението с упадацитиниб е свързано с дозозависимо повишаване на липидните параметри, включително на общия холестерол, холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL) и холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL) (вж. точка 4.8). Повишенията на LDL холестерол се понижават до нивата преди лечението в отговор на терапията със статини, въпреки че доказателствата са ограничени. Ефектът от тези повишения на липидните параметри върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не е установен (вж. точка 4.2 за насоки за мониториране).

Повишения на чернодробните трансаминази

Лечението с упадацитиниб се свързва с по-често повишаване на чернодробните ензими в сравнение с плацебо.

Оценка се извършва на изходно ниво, а след това според рутинния контрол на пациента. Препоръчва се незабавно изследване на причината за повишаване на чернодробните ензими, за да се идентифицират потенциални случаи на предизвикано от лекарството чернодробно увреждане.

Ако се наблюдава повишаване на ALT или AST по време на рутинни прегледи на пациента и има съмнение за предизвикано от лекарството чернодробно увреждане, терапията с упадацитиниб трябва да се прекъсне, докато тази диагноза бъде изключена.

Венозна тромбоемболия

Наблюдавани са случаи на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) в клинични проучвания на упадацитиниб.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава дозозависима по-висока честота на ВТЕ, включително ДВТ и БЕ, в сравнение с TNF инхибитори.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествени заболявания (вж. точка 4.4 „Големи нежелани сърдечносъдови събития“ и „Злокачествено заболяване“) упадацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, упадацитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, включват предходна ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична операция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия и наследствено нарушение на коагулацията. Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с упадацитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска от ВТЕ. Своевременно оценявайте пациенти с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете упадацитиниб при пациенти с подозирана ВТЕ, независимо от дозата.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са сериозни реакции на свръхчувствителност като анафилаксия и ангиоедем, при пациенти, получаващи упадацитиниб. Ако се появи клинично значима реакция на

свръхчувствителност, прекратете упадацитиниб и назначете подходяща терапия (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Получени са съобщения за хипогликемия след започване на лечение с JAK инхибитори, включително упадацитиниб, при пациенти, приемащи лекарства за диабет. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарства при възникване на хипогликемия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал за повлияване на фармакокинетиката на упадацитиниб от други лекарствени продукти

Упадацитиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4. Следователно плазмените експозиции на упадацитиниб могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които силно инхибират или индуцират CYP3A4.

Едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4

Експозицията на упадацитиниб се повишава при едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (като кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин и грейпфрут). В клинично проучване едновременното приложение на упадацитиниб с кетоназол води до 70% и 75% повишение съответно на C_{max} и AUC на упадацитиниб. Упадацитиниб 15 mg веднъж дневно трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи продължително лечение с мощни инхибитори на CYP3A4. Дозата упадацитиниб 30 mg веднъж дневно не се препоръчва при пациенти с atopичен дерматит, получаващи продължително лечение със мощни CYP3A4 инхибитори. При пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn, използващи мощни инхибитори на CYP3A4, препоръчителната индукционна доза е 30 mg веднъж дневно, а препоръчителната поддържаща доза е 15 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Трябва да се обмислят алтернативи на лекарствата, които са мощни инхибитори на CYP3A4, когато се използват в дългосрочен план. По време на лечението с упадацитиниб трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут.

Едновременно приложение с индуктори на CYP3A4

Експозицията на упадацитиниб се понижава при едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A4 (като рифампин и фенитоин), което може да доведе до намален терапевтичен ефект на упадацитиниб. В клинично проучване, едновременното приложение на упадацитиниб след многократни дози рифампицин (мощен индуктор на CYP3A) води до приблизително 50% и 60% понижение съответно на C_{max} и AUC на упадацитиниб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени в активността на заболяването, ако упадацитиниб се прилага едновременно с мощни индуктори на CYP3A4.

Метотрексат и рН-модифициращи лекарствени продукти (напр. антиацидни препарати или инхибитори на протонната помпа) нямат ефект върху плазмената експозиция на упадацитиниб.

Потенциал за повлияване на фармакокинетиката на други лекарствени продукти от упадацитиниб

Прилагането на повече от една доза упадацитиниб 30 mg или 45 mg веднъж дневно при здрави индивиди, има ограничен ефект върху плазмените експозиции на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) (понижение с 24 – 26% на AUC и C_{max} на мидазолам), което показва, че 30 mg или 45 mg упадацитиниб веднъж дневно може да има слаб индукционен ефект върху CYP3A. В клинично проучване AUC на розувастатин и аторвастатин се понижават съответно с 33% и 23%, а C_{max} на розувастатин се понижава с 23% след прилагането на многократни дози упадацитиниб 30 mg веднъж дневно при здрави индивиди. Упадацитиниб не оказва значим ефект върху C_{max} на

аторвастатин или върху плазмените експозиции на ортохидроксиаторвастатин (основният активен метаболит на аторвастатин). Приложението на повече от една доза упадацитиниб 45 mg веднъж дневно при здрави индивиди води до ограничено увеличение на AUC и C_{max} на декстрометорфан (чувствителен субстрат на CYP2D6) съответно с 30% и 35%, което показва, че упадацитиниб 45 mg веднъж дневно има слаб инхибиращ ефект върху CYP2D6. Не се препоръчва корекция на дозата за субстрати на CYP3A, субстрати на CYP2D6, розувастатин или аторвастатин, когато се прилагат едновременно с упадацитиниб.

Упадацитиниб няма значими ефекти върху плазмените експозиции на етинилестрадиол, левоноргестрел, метотрексат или лекарствени продукти, които са субстрати за метаболизма, осъществяван чрез CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19 .

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с упадацитиниб и в продължение на 4 седмици след последната доза. Педиатричните пациенти от женски пол и/или техните родители/болногледачи трябва да бъдат информирани за необходимостта да се свържат с лекуващия лекар, когато при пациентката настъпи менархе, докато приема упадацитиниб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни относно употребата на упадацитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Упадацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци с ефекти върху костите при фетуси на плъхове и върху сърцето при фетуси на зайци, при експозиция *in utero*.

Упадацитиниб е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Ако пациентка забременее, докато приема упадацитиниб, тя и партньорът ѝ трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали упадацитиниб/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на упадацитиниб в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Упадацитиниб не трябва да се използва в периода на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с упадацитиниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектът на упадацитиниб върху фертилитета при хора не е оценен. Проучванията при животни не показват ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Упадацитиниб може слабо да повлияе на способността за шофиране и работа с машини, тъй като по време на лечение с RINVOQ може да се появят замаяност и вертиго (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При плацебо-контролирани клинични изпитвания за ревматоиден артрит, псориазичен артрит и аксиален спондилоартрит най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 2\%$ от пациентите в най-малко едно от показанията с най-висока честота сред представените показания) за доза 15 mg упадацитиниб са инфекции на горните дихателни пътища (19,5%), повишена креатин фосфокиназа (СРК) в кръвта (8,6%), повишена аланин трансaminaза (4,3%), бронхит (3,9%), гадене (3,5%), неутропения (2,8%), кашлица (2,2%), повишена аспартат трансaminaза (2,2%) и хиперхолестеролемия (2,2%).

При плацебо-контролирани клинични изпитвания за atopичен дерматит най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 2\%$ от пациентите) при 15 mg или 30 mg упадацитиниб са инфекция на горните дихателни пътища (25,4%), акне (15,1%), херпес симплекс (8,4%), главоболие (6,3%), повишена СРК в кръвта (5,5%), кашлица (3,2%), фоликулит (3,2%), коремна болка (2,9%), гадене (2,7%), неутропения (2,3%), пирексия (2,1%) и грип (2,1%).

При плацебо-контролирани клинични изпитвания за индукционно и поддържащо лечение на улцерозен колит и болест на Crohn, най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 3\%$ от пациентите) на упадацитиниб 45 mg, 30 mg или 15 mg са инфекция на горните дихателни пътища (19,9%), пирексия (8,7%), повишена СРК в кръвта (7,6%), анемия (7,4%), главоболие (6,6%), акне (6,3%), херпес зостер (6,1%), неутропения (6,0%), обрив (5,2%), пневмония (4,1%), хиперхолестеролемия (4,0%), бронхит (3,9%), повишена аспартат трансaminaза (3,9%), умора (3,9%), фоликулит (3,6%), повишена аланин трансaminaза (3,5%), херпес симплекс (3,2%) и грип (3,2%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

Профилът на безопасност на упадацитиниб при дългосрочно лечение като цяло съответства на профила на безопасност по време на плацебо-контролирания период при всички показания.

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на данните от клиничните проучвания, е съставен следният списък с нежелани реакции. Честотата на нежеланите реакции, изброени по-долу, се определя с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Посочените в таблица 3 честоти се основават на по-високата честота на нежелани реакции, съобщавани при RINVOQ в клинични изпитвания при ревматологично заболяване (15 mg), atopичен дерматит (15 mg и 30 mg), улцерозен колит (15 mg, 30 mg и 45 mg) или болест на Crohn (15 mg, 30 mg и 45 mg). В случаите, при които са наблюдавани забележими разлики в честотата между показанията, те са представени в бележките под таблицата.

Таблица 3 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища (ИГДП) ^а	Бронхит ^{а,б} Херпес зостер ^а Херпес симплекс ^а Фоликулит Грип Инфекция на пикочните пътища Пневмония ^{а,з}	Орална кандидоза Дивертикулит Сепсис
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Немеланомен рак на кожата ^с	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия ^а Неутропения ^а Лимфопения	
Нарушения на имунната система		Уртикария ^{в,ж}	Сериозни реакции на свръхчувствителност ^{а,д}
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперхолестеролемия ^{а,б} Хиперлипидемия ^{а,б}	Хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система		Главоболие ^а Замаяност	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго ^а	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка ^{а,г} Гадене	Гастроинтестинална перфорация ^и
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне ^{а,в,г,ж}	Обрив ^а	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора Пирексия	
Изследвания		Повишена СРК в кръвта Повишени стойности на ALT ^б Повишени стойности на AST ^б Повишено телесно тегло ^ж	
<p>^а Представени като групов термин</p> <p>^б При проучвания за атопичен дерматит честотите на бронхит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, повишени стойности на ALT и повишени стойности на AST са нечести.</p> <p>^в При проучвания за ревматологично заболяване честотата на акне е определена като „чести“, а на уртикария като „нечести“.</p> <p>^г При проучвания за улцерозен колит честотата на акне е определена като „чести“; коремната болка е била с по-малка честота при упадацитиниб, отколкото при плацебо.</p>			

- ^д Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция и ангиоедем.
- ^е Повечето случаи са съобщени като базалноклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином на кожата.
- ^ж При болест на Crohn честотата на акне е определена като „чести“, а на уртикария и повишено тегло като „нечести“.
- ^з При болест на Crohn честотата на пневмония е определена като „чести“, а при другите показания като „нечести“.
- ^и Честотата се основава на клинични изпитвания за болест на Crohn

Описание на избрани нежелани реакции

Ревматоиден артрит

Инфекции

В плацебо-контролирани клинични проучвания с фоново лечение с DMARD, честотата на инфекции за 12/14 седмици в групата с 15 mg упадацитиниб е била 27,4% в сравнение с 20,9% в групата с плацебо. В метротрексат (MTX)-контролирани проучвания, честотата на инфекции за 12/14 седмици в групата с монотерапия с 15 mg упадацитиниб е била 19,5% в сравнение с 24,0% в групата с MTX. Общата дългосрочна честота на инфекции за групата с 15 mg упадацитиниб през всичките пет клинични проучвания фаза 3 (2 630 пациенти) е била 93,7 събития на 100 пациентогодини.

В плацебо-контролирани клинични проучвания с фоново лечение с DMARD, честотата на сериозни инфекции за 12/14 седмици в групата с 15 mg упадацитиниб е била 1,2% в сравнение с 0,6% в групата с плацебо. В MTX-контролирани проучвания честотата на сериозни инфекции за 12/14 седмици в групата с монотерапия с 15 mg упадацитиниб е била 0,6% в сравнение с 0,4% в групата с MTX. Общата дългосрочна честота на сериозни инфекции за групата с 15 mg упадацитиниб през всичките пет клинични проучвания фаза 3 е била 3,8 събития на 100 пациентогодини. Най-честата сериозна инфекция е била пневмония. Честотата на сериозните инфекции остава стабилна при дългосрочна експозиция.

Опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза)

В плацебо-контролирани клинични проучвания с фоново лечение с DMARD, честотата на опортюнистични инфекции за 12/14 седмици в групата с 15 mg упадацитиниб е била 0,5% в сравнение с 0,3% в групата с плацебо. В MTX-контролирани проучвания не е имало опортюнистични инфекции за 12/14 седмици в групата с монотерапия с 15 mg упадацитиниб, а в групата с MTX честотата им е била 0,2%. Общата дългосрочна честота на опортюнистични инфекции за групата с 15 mg упадацитиниб през всичките пет клинични проучвания фаза 3 е била 0,6 събития на 100 пациентогодини.

Честота на херпес зостер в дългосрочен план за групата с 15 mg упадацитиниб при всичките пет клинични проучвания фаза 3 е 3,7 събития на 100 пациентогодини. Повечето, свързани с херпес зостер събития са включвали единичен дерматом и не са сериозни.

Повишения на чернодробните трансаминази

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с DMARD, за период до 12/14 седмици, повишения на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) ≥ 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) при най-малко едно измерване са наблюдавани при 2,1% и 1,5% от пациентите, лекувани с 15 mg упадацитиниб, спрямо съответно 1,5% и 0,7% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето случаи с повишения на чернодробните трансаминази са били асимптомни и преходни.

В МТХ-контролирани проучвания, за период до 12/14 седмици, повишения на аланин трансаминазата (ALT) и аспартат трансаминазата (AST) ≥ 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) при най-малко едно измерване са наблюдавани при 0,8% и 0,4% от пациентите, лекувани с 15 mg упадацитиниб, спрямо съответно 1,9% и 0,9% от пациентите, лекувани с МТХ.

Профилът и честотата на повишаване на ALT/AST остават стабилни във времето, включително в дългосрочни продължения на проучвания.

Повишения на липидите

Лечението с 15 mg упадацитиниб е свързано с повишения на липидните параметри, включително на общия холестерол, триглицеридите, LDL холестерола и HDL холестерола. Съотношението LDL/HDL не се променя. Повишенията се наблюдават при лечение в продължение на 2 до 4 седмици и остават стабилни при дългосрочно лечение. Сред пациентите в контролираните проучвания с изходни стойности под определените граници са наблюдавани следните честоти на повишаване на стойностите над определените граници най-малко в един случай през периода от 12/14 седмици (включително пациенти с изолирана повишена стойност):

- Общ холестерол $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% спрямо 31% съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо
- LDL холестерол $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% спрямо 19% съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо
- HDL холестерол $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% спрямо 61% съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо
- Триглицериди $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% спрямо 15% съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо

Креатин фосфокиназа

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с DMARD, за период до 12/14 седмици, са наблюдавани повишения в стойностите на СРК. Повишени стойности на СРК > 5 пъти над горната граница на нормата (ULN) са съобщени при 1,0% и 0,3% от пациентите за период от 12/14 седмици съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо. Повечето повишения със стойност > 5 пъти над ULN са били преходни и не са изисквали прекратяване на лечението. Средните стойности на СРК се повишават след 4 седмици със средно повишение от 60 U/l след 12 седмици, като впоследствие остават стабилни при повишена стойност, включително при продължаване на терапията.

Неутропения

В плацебо-контролирани проучвания с фоново лечение с DMARD, за период до 12/14 седмици, понижения на броя на неутрофилите под 1×10^9 клетки/l при най-малко едно измерване настъпват при 1,1% и $<0,1\%$ от пациентите съответно в групите с 15 mg упадацитиниб и плацебо. В клинични проучвания лечението е прекъсвано при отговор на ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l (вж. точка 4.2). Средният брой неутрофили се понижава за период от 4 до 8 седмици. Пониженията на броя на неутрофилите остават стабилни при по-ниска от изходната стойност във времето, включително при продължаване на терапията.

Псориатичен артрит

Като цяло наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен псориатичен артрит, лекувани с упадацитиниб 15 mg, е консистентен с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с ревматоиден артрит. По-висок процент на сериозни инфекции (съответно 2,6 събития на 100 пациентогодини и 1,3 събития на 100 пациентогодини) и повишения на чернодробните трансаминази (повишения на ALT степен 3 и по-висока съответно 1,4% и 0,4%) е наблюдаван при

пациентите, лекувани с упадацитиниб в комбинация с терапия с МТХ, в сравнение с пациентите, лекувани с монотерапия..

Аксиален спондилоартрит

Като цяло наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен аксиален спондилоартрит, лекувани с упадацитиниб 15 mg, е консистентен с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с ревматоиден артрит. Не са идентифицирани нови находки относно безопасността.

Атопичен дерматит

Инфекции

В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания честотата на инфекции в групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб в продължение на 16 седмици е съответно 39% и 43% в сравнение с 30% в групата с плацебо. Дългосрочната честота на инфекции за групите с упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 98,5 и 109,6 събития на 100 пациентогодини.

При плацебо-контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции в групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб в продължение на 16 седмици е съответно 0,8% и 0,4% в сравнение с 0,6% в групата с плацебо. Дългосрочната честота на сериозни инфекции за групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб е съответно 2,3 и 2,8 събития на 100 пациентогодини.

Опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза)

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания всички съобщени опортюнистични инфекции (с изключение на ТБ и херпес зостер) са херпесна екзема. Честотата на херпесна екзема в продължение на 16 седмици в групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб е съответно 0,7% и 0,8% в сравнение с 0,4% в групата с плацебо. Дългосрочната честота на херпесна екзема за групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб е съответно 1,6 и 1,8 събития на 100 пациентогодини. Съобщен е един случай на езофагеална кандидоза при упадацитиниб 30 mg.

Дългосрочната честота на херпес зостер за групите с 15 mg и 30 mg упадацитиниб е съответно 3,5 и 5,2 събития на 100 пациентогодини. Повечето свързани с херпес зостер събития са включвали единичен дерматом и са несериозни.

Отклонения в лабораторните показатели

Зависимите от дозата промени в нивата на ALT и/или AST (≥ 3 x ULN), липидните параметри, стойностите на СРК (> 5 x ULN) и неутропения ($ANC < 1 \times 10^9$ клетки/l), свързани с лечението с упадацитиниб, са сходни с наблюдаваните при клинични проучвания на ревматологично заболяване.

Леко повишение на LDL холестерола се наблюдава след седмица 16 в проучвания за атопичен дерматит.

Улцерозен колит

Общият профил на безопасност, наблюдаван при пациенти с улцерозен колит, като цяло съответства на този, наблюдаван при пациенти с ревматоиден артрит.

По-висока честота на херпес зостер е наблюдавана при период на индукционно лечение от 16 седмици спрямо 8 седмици.

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение честотата на инфекции за период от 8 седмици в групата на упадацитиниб 45 mg в сравнение с групата на плацебо е съответно 20,7% и 17,5%. В плацебо-контролирано проучване за поддържащо лечение честотата на инфекции за период от 52 седмици в групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 38,4% и 40,6% в сравнение с 37,6% в групата с плацебо. Честотата на инфекции при дългосрочно прилагане на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 73,8 и 82,6 случая на 100 пациентогодини.

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение честотата на сериозни инфекции за период от 8 седмици в групата на упадацитиниб 45 mg и групата на плацебо е 1,3%. Не са наблюдавани допълнителни сериозни инфекции по време на 8-седмичното продължение на лечението с упадацитиниб 45 mg. В плацебо-контролирано проучване за поддържащо лечение честотата на сериозните инфекции за период от 52 седмици в групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 3,2% и 2,4% в сравнение с 3,3% в групата с плацебо. Честотата на сериозни инфекции при дългосрочно прилагане в групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 4,1 и 3,9 случая на 100 пациентогодини. Най-често съобщаваната сериозна инфекция в индукционната и поддържащата фаза е COVID-19 пневмония.

Опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза)

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение честотата на опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза и херпес зостер) за период от 8 седмици в групата на упадацитиниб 45 mg е 0,4%, а в групата на плацебо – 0,3%. По време на 8-седмичното продължение на лечението с упадацитиниб 45 mg не са наблюдавани допълнителни опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза и херпес зостер). В плацебо-контролирано проучване за поддържащо лечение честотата на опортюнистични инфекции (с изключение на туберкулоза и херпес зостер) за период от 52 седмици в групата на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 0,8% и 0,4% в сравнение с 0,8% в групата на плацебо. Честотата на опортюнистични инфекции при дългосрочно прилагане (с изключение на туберкулоза и херпес зостер) в групите с упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 0,6 и 0,3 случая на 100 пациентогодини.

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение честотата на херпес зостер за период от 8 седмици в групата на упадацитиниб 45 mg е 0,6%, а в групата на плацебо – 0%. Честотата на херпес зостер е 3,9% по време на 16-седмичното лечение с упадацитиниб 45 mg. В плацебо-контролирано проучване за поддържащо лечение честотата на херпес зостер за период от 52 седмици в групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 4,4% и 4,0% в сравнение с 0% в групата на плацебо. Честотата на херпес зостер при дългосрочно прилагане на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 5,7 и 6,3 случая на 100 пациентогодини.

Отклонения в лабораторните показатели

В клиничните проучвания за индукционно и поддържащо лечение лабораторните промени в повишените стойности на ALT и/или AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), стойностите на СРК ($> 5 \times \text{ULN}$) и неутропенията ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ клетки/l), свързани с лечението с упадацитиниб, като цяло са подобни на наблюдаваните в клиничните проучвания за ревматологични заболявания и атопичен дерматит. Наблюдавани са дозозависими промени в тези лабораторни параметри, свързани с лечението с 15 mg и 30 mg упадацитиниб.

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение за период до 8 седмици намаляване на броя на лимфоцитите под $0,5 \times 10^9$ клетки/l при поне едно измерване е настъпило при 2,0% и 0,8% от пациентите съответно в групите на упадацитиниб 45 mg и плацебо. В плацебо-контролираното проучване за поддържащо лечение за период до 52 седмици намаляване на броя на лимфоцитите под $0,5 \times 10^9$ клетки/l при поне едно измерване е настъпило при 1,6%, 0,8% и 0,8% от

пациентите съответно в групите на упадацитиниб 15 mg, 30 mg и плацебо. В клиничните проучвания лечението е преустановено в отговор на $ALC < 0,5 \times 10^9$ клетки/l (вж. точка 4.2). По време на лечението с упадацитиниб не са наблюдавани забележими средни промени в броя на лимфоцитите с течение на времето.

Повишаване на липидните параметри се наблюдава при 8-седмично лечение с упадацитиниб 45 mg и като цяло остава стабилно при по-продължително лечение с упадацитиниб 15 mg и 30 mg. Сред пациентите в плацебо-контролираните индукционни проучвания с изходни стойности под определените граници са наблюдавани следните честоти на пациенти, при които стойностите са преминали над определените граници поне веднъж в рамките на 8 седмици (включително пациенти с изолирана повишена стойност):

- Общ холестерол $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% спрямо 11% съответно в групите с 45 mg упадацитиниб и плацебо
- LDL холестерол $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% спрямо 9% съответно в групите с 45 mg упадацитиниб и плацебо
- HDL холестерол $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% спрямо 36% съответно в групите с 45 mg упадацитиниб и плацебо
- Триглицериди $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% спрямо 4% съответно в групите с 45 mg упадацитиниб и плацебо

Болест на Crohn

Като цяло профилът на безопасност, наблюдаван при пациенти с болест на Crohn, лекувани с упадацитиниб, съответства на установения профил на безопасност на упадацитиниб.

Сериозни инфекции

В плацебо-контролирани проучвания за индукционно лечение честотата на сериозна инфекция за период от 12 седмици в групата на упадацитиниб 45 mg и групата на плацебо е съответно 1,9% и 1,7%. В плацебо-контролирано проучване за поддържащо лечение честотата на сериозна инфекция за период от 52 седмици в групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg е съответно 3,2% и 5,7% в сравнение с 4,5% в групата на плацебо. Дългосрочната честота на сериозни инфекции за групите на упадацитиниб 15 mg и 30 mg при пациенти, които се повлияват от упадацитиниб 45 mg като индукционно лечение, е съответно 5,1 и 7,3 събития на 100 пациентогодини. Най-често съобщаваните сериозни инфекции в проучванията за индукционно и поддържащо лечение са гастроинтестинални инфекции.

Гастроинтестинални перфорации

По време на плацебо-контролирания период в клинични проучвания за индукционно лечение фаза 3 се съобщава за гастроинтестинална перфорация при 1 пациент (0,1%), лекуван с упадацитиниб 45 mg, и при нито един пациент на плацебо в продължение на 12 седмици. От всички пациенти, лекувани с упадацитиниб 45 mg (n=938) по време на проучванията за индукционно лечение, се съобщава за гастроинтестинална перфорация при 4 пациенти (0,4%).

В дългосрочния плацебо-контролиран период се съобщава за гастроинтестинална перфорация при 1 пациент, лекуван с плацебо (0,7 на 100 пациентогодини), 1 пациент, лекуван с упадацитиниб 15 mg (0,4 на 100 пациентогодини) и 1 пациент, лекуван с упадацитиниб 30 mg (0,4 на 100 пациентогодини). От всички пациенти, лекувани със спасителна терапия с упадацитиниб 30 mg (n=336), за гастроинтестинална перфорация се съобщава при 3 пациенти (0,8 на 100 пациентогодини) по време на дългосрочното лечение.

Отклонения в лабораторните показатели

В клиничните проучвания за индукционно и поддържащо лечение лабораторните промени в повишените стойности на ALT и/или AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), стойностите на СРК ($> 5 \times \text{ULN}$), неутропенията ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ клетки/l) и липидните параметри, свързани с лечението с упадацитиниб, като цяло са подобни на наблюдаваните в клиничните проучвания при ревматологично заболяване, atopичен дерматит и улцерозен колит. Наблюдавани са дозозависими промени в тези лабораторни параметри, свързани с лечението с 15 mg и 30 mg упадацитиниб.

В плацебо-контролираните проучвания за индукционно лечение за период до 12 седмици е настъпило намаляване на броя на лимфоцитите под $0,5 \times 10^9$ клетки/l при поне едно измерване при 2,2% и 2,0% от пациентите съответно в групите на упадацитиниб 45 mg и плацебо. В плацебо-контролираното проучване за поддържащо лечение за период до 52 седмици е настъпило намаляване на броя на лимфоцитите под $0,5 \times 10^9$ клетки/l при поне едно измерване при 4,6%, 5,2% и 1,8% от пациентите съответно в групите на упадацитиниб 15 mg, 30 mg и плацебо. В клиничните проучвания лечението е преустановено в отговор на $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ клетки/l (вж. точка 4.2). При лечение с упадацитиниб с течение на времето не са наблюдавани забележими средни промени в броя на лимфоцитите.

В плацебо-контролираните проучвания за индукционно лечение за период до 12 седмици е настъпило понижаване на концентрацията на хемоглобин под 8 g/dl при поне едно измерване при 2,7% и 1,4% от пациентите съответно в групите на упадацитиниб 45 mg и плацебо. В плацебо-контролираното проучване за поддържащо лечение за период до 52 седмици е настъпило понижаване на концентрацията на хемоглобин под 8 g/dl при поне едно измерване при 1,4%, 4,4% и 2,8% от пациентите съответно в групите на упадацитиниб 15 mg, 30 mg и плацебо. В клинични проучвания лечението е преустановено в отговор на $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ (вж. точка 4.2). При лечение с упадацитиниб с течение на времето не са наблюдавани забележими средни промени в концентрацията на хемоглобин.

Старческа възраст

Въз основа на ограничени данни при пациенти с atopичен дерматит на възраст на и над 65 години се наблюдава по-висока честота на нежеланите реакции като цяло при доза упадацитиниб 30 mg в сравнение с доза 15 mg.

Въз основа на ограничени данни при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn на възраст на и над 65 години се наблюдава по-висока честота на нежеланите реакции като цяло при доза упадацитиниб 30 mg в сравнение с доза от 15 mg при поддържащо лечение (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Общо 343 юноши на възраст от 12 до 17 години с atopичен дерматит са лекувани в проучвания фаза 3, от които 167 са с експозиция на 15 mg. Профилът на безопасност на упадацитиниб 15 mg при юноши е сходен с този при възрастни. Безопасността и ефикасността на дозата 30 mg при юноши все още се изследват.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Упадацитиниб е прилаган в клинични проучвания до дози, еквивалентни по AUC_{24} на 60 mg с удължено освобождаване веднъж дневно. Нежеланите реакции са сравними с наблюдаваните при по-ниски дози и не са установени специфични прояви на токсичност. Приблизително 90% от наличния в системната циркулация упадацитиниб се елиминира в рамките на 24 часа след приложението (в диапазона на дозите, оценени в клинични проучвания). В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на нежелани реакции. Пациентите, при които възникнат нежелани реакции, трябва да получат подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA44

Механизъм на действие

Упадацитиниб е селективен и обратим инхибитор на Janus киназата (JAK). JAK са вътреклетъчни ензими, които предават сигналите на цитокините или растежните фактори, участващи в широк спектър от клетъчни процеси, включително възпалителни реакции, хемопоеза и имунен отговор. Семейството JAK ензими включва четири члена JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, които действат по двойки, за да фосфорилират и активират сигналните трансдусери и активатори на транскрипцията (STAT). Това фосфорилиране от своя страна модулира генната експресия и клетъчната функция. JAK1 е важен при сигналите на възпалителните цитокини, докато JAK2 е от значение за узряването на еритроцитите, а сигналите от JAK3 играят роля в имунния отговор и функцията на лимфоцитите.

При изследвания върху човешки клетки упадацитиниб инхибира преференциално сигнализирането чрез JAK1 или JAK1/3 с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализируют чрез двойки JAK2. Атопичният дерматит е резултат от действието на провъзпалителни цитокини (включително IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 и IFN- γ), които предават сигнали посредством JAK1 сигналния път. Инхибирането на JAK1 с упадацитиниб намалява предаването на сигнали от множество медиатори, които са причина за признаците и симптомите на атопичен дерматит, като екзематозни кожни лезии и пруритус. Провъзпалителните цитокини (предимно IL-6, IL-7, IL-15 и IFN γ) предават сигнали посредством JAK1 сигналния път и участват в патологията на възпалителните заболявания на червата. Инхибирането на JAK1 с упадацитиниб модулира сигнализирането на JAK-зависимите цитокини, които са в основата на тежестта на възпалението, признаците и симптомите на възпалителните заболявания на червата.

Фармакодинамични ефекти

Инхибиране на IL-6 индуцирано STAT3 и IL-7 индуцирано STAT5 фосфорилиране

При здрави доброволци, прилагането на упадацитиниб (форма с незабавно освобождаване) води до зависимо от дозата и концентрацията инхибиране на индуцирано от IL-6 (JAK1/JAK2) STAT3 и IL-7 (JAK1/JAK3) STAT5 фосфорилиране в цяла кръв. Максимално инхибиране се наблюдава 1 час след приложението, което до края на дозовия интервал се връща към стойности, близки до изходните.

Лимфоцити

При пациенти с ревматоиден артрит лечението с упадацитиниб е свързано с малко, преходно повишаване на средния ALC спрямо изходната стойност до седмица 36, което постепенно се връща към или близо до изходните нива при продължително лечение.

hsCRP

При пациенти с ревматоиден артрит лечението с упадацитиниб е свързано с понижения спрямо изходните стойности в средните нива на hsCRP още на седмица 1, които се поддържат при продължително лечение.

Проучвания по отношение на ваксини

Влиянието на упадацитиниб върху хуморалния отговор след приложение на адювантна рекомбинантна гликопротеин Е ваксина срещу херпес зостер е оценено при 93 пациенти с ревматоиден артрит в условията на установено лечение с упадацитиниб 15 mg. 98% от пациентите са на съпътстващо лечение с метотрексат. 49% от пациентите са на перорални кортикостероиди на изходно ниво. Първичната крайна точка е процентът на пациенти със задоволителен хуморален отговор, дефиниран като ≥ 4 -кратно увеличение на нивата на концентрация преди ваксинация на антигликопротеин Е титър на седмица 16 (4 седмици след ваксинация с доза 2). Ваксинирането на пациенти лекувани с упадацитиниб 15 mg води до задоволителен хуморален отговор при 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) от пациентите на седмица 16.

Влиянието на упадацитиниб върху хуморалния отговор след приложението на инактивирана пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана) е оценено при 111 пациенти с ревматоиден артрит в условията на лечение с установени дози упадацитиниб 15 mg (n=87) или 30 mg (n=24). 97% от пациентите (n=108) са на съпътстващо лечение с метотрексат. Първичната крайна точка е дялът на пациентите със задоволителен хуморален отговор, дефиниран като ≥ 2 -кратно увеличение на концентрацията на антитела спрямо изходната стойност до седмица 4 срещу поне 6 от 12-те пневмококови антигена (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F). Резултатите на седмица 4 са показали задоволителен хуморален отговор при 67,5% (95% CI: 57,4; 77,5) и 56,5% (95% CI: 36,3; 76,8) от пациентите на лечение съответно с 15 mg и 30 mg упадацитиниб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на 15 mg упадацитиниб веднъж дневно са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания фаза 3 при пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, отговарящи на критериите на класификацията ACR/EULAR 2010 (вж. Таблица 4). Подходящи за участие са били пациенти на възраст 18 години и повече. Наличието на най-малко 6 болезнени и 6 подути стави и данни за системно възпаление на базата на повишаване на hsCRP са изисквани на изходно ниво. Четири проучвания включват дългосрочни продължения до 5 години и едно проучване (SELECT-COMPARE) включва дългосрочно продължение до 10 години.

Първичният анализ за всяко от тези проучвания включва всички рандомизирани участници, които са получили най-малко 1 доза упадацитиниб или плацебо, а за категорийните крайни точки е използван методът на приписване на липса на отговор за отпадналите участниците (non-responder imputation).

В рамките на проучванията фаза 3 ефикасността, наблюдавана при 15 mg упадацитиниб веднъж дневно, като цяло е сходна с наблюдаваната при 30 mg упадацитиниб веднъж дневно.

Таблица 4 Обобщение на клиничните изпитвания

Наименование на проучването	Популация (n)	Групи на лечение	Ключови показатели за резултати
SELECT-EARLY	Нелекувани с MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Упадацитиниб 15 mg • Упадацитиниб 30 mg • MTX <p>Монотерапия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: клинична ремисия (DAS28-CRP) на седмица 24 • Ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) • ACR50 • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Физическа функция (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Упадацитиниб 15 mg • Упадацитиниб 30 mg • MTX <p>Монотерапия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) на седмица 14 • Клинична ремисия (DAS28-CRP) • ACR20 • Физическа функция (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Сутрешна скованост
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^b (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Упадацитиниб 15 mg • Упадацитиниб 30 mg • Плацебо <p>На фона на csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) на седмица 12 • Клинична ремисия (DAS28-CRP) • ACR20 • Физическа функция (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Ниска активност на заболяването (CDAI) • Сутрешна скованост • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^r (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Упадацитиниб 15 mg • Плацебо • Адалимумаб 40 mg <p>На фона на MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: клинична ремисия (DAS28-CRP) на седмица 12 • Ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) • ACR20 • Ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) спрямо адалимумаб • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Физическа функция (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Ниска активност на заболяването (CDAI) • Сутрешна скованост • FACIT-F

Наименование на проучването	Популация (n)	Групи на лечение	Ключови показатели за резултати
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^d (499)	<ul style="list-style-type: none"> Упадацитиниб 15 mg Упадацитиниб 30 mg Плацебо <p>На фона на csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> Първична крайна точка: ниска активност на заболяването (DAS28-CRP) на седмица 12 ACR20 Физическа функция (HAQ-DI) SF-36 PCS

Съкращения: ACR20 (или 50) = подобрение според Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology) $\geq 20\%$ (или $\geq 50\%$); bDMARD = биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства, CRP = С-реактивен протеин, DAS28 = общ скор за активност на заболяването за 28 стави (Disease Activity Score 28 joints), mTSS = модифициран общ резултат по Sharp (modified Total Sharp Score), csDMARD = конвенционални синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 PCS = обобщение за физическия компонент от краткия въпросник (36) за изследване на здравето (SF-36) (Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary), CDAI = клиничен индекс за активност на заболяването (Clinical Disease Activity Index), FACIT-F = функционална оценка на терапия за хронично заболяване – скор за умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score), IR = пациент с недостатъчен отговор, MTX = метотрексат, n = брой рандомизирани пациенти

^a Пациентите не са лекувани с MTX или са получили не повече от 3 седмични дози MTX

^b Пациентите са имали недостатъчен отговор към MTX

^b Пациенти, които са имали недостатъчен отговор към csDMARD; пациенти с предшестваща експозиция на най-много едно bDMARD са били подходящи за участие (до 20% от общия брой пациенти), ако са имали или ограничена експозиция (<3 месеца), или е трябвало да прекъснат приема на bDMARD поради непоносимост

^г Пациенти, които са имали недостатъчен отговор към MTX; пациенти с предшестваща експозиция на най-много едно bDMARD (с изключение на адалимумаб) са били подходящи за участие (до 20% от общия брой пациенти в проучването), ако са имали или ограничена експозиция (<3 месеца), или е трябвало да прекъснат приема на bDMARD поради непоносимост

^d Пациенти, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към най-малко едно bDMARD

Клиничен отговор

Ремисия и ниска активност на заболяването

В проучванията значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, постигат ниска активност на заболяването (DAS28-CRP $\leq 3,2$) и клинична ремисия (DAS28-CRP <2,6) в сравнение с плацебо, MTX или адалимумаб (Таблица 5). В сравнение с адалимумаб, значимо по-високи нива на ниска активност на заболяването са постигнати на седмица 12 в SELECT-COMPARE. Като цяло честотите на ниска болестна активност и на клинична ремисия си съответстват при пациентските популации, със или без MTX. За 3 години, 297/651 (45,6%) и 111/327 (33,9%) пациенти остават на първоначалното рандомизирано лечение съответно с упадацитиниб 15 mg или адалимумаб в SELECT-COMPARE, а 216/317 (68,1%) и 149/315 (47,3%) пациенти остават на първоначалното рандомизирано лечение съответно с упадацитиниб 15 mg или монотерапия с MTX в SELECT-EARLY. Сред пациентите, които остават на първоначално назначеното им лечение, се поддържа ниска активност на заболяването и клинична ремисия в продължение на 3 години.

ACR отговор

Във всички проучвания повече пациенти, лекувани с 15 mg упадацитиниб, постигат ACR20, ACR50 и ACR70 отговори за 12 седмици в сравнение с плацебо, MTX или адалимумаб (Таблица 5).

Времето до поява на ефикасност според различните показатели е кратко, с по-изразени отговори за ACR20, наблюдавани още през седмица 1. Наблюдавани са честоти на продължителен отговор (със или без MTX), като отговорите ACR20/50/70 се поддържат в продължение на 3 години сред пациентите, които остават на първоначално назначеното им лечение.

Лечението с 15 mg упадацитиниб, самостоятелно или в комбинация с csDMARD, води до подобряване на отделните компоненти на ACR, включително броя на болезнени и подути стави, глобални оценки на пациентите и лекарите, HAQ-DI, оценка на болката и hsCRP.

Таблица 5 Отговор и ремисия

Проучване	SELECT EARLY Нелекувани с 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
Седми-ца											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^ж	19	45 ^д	17	48 ^д	14	45 ^{д,3}	29	14	43 ^д
24 ^в /26 ^г	32	60 ^с					18	55 ^{ж,3}	39		
48	39	59 ^ж						50 ³	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^ж	8	28 ^д	10	31 ^д	6	29 ^{д,3}	18	9	29 ^ж
24 ^в /26 ^г	18	48 ^д					9	41 ^{ж,3}	27		
48	29	49 ^ж						38 ^и	28		
ACR20 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^ж	41	68 ^д	36	64 ^д	36	71 ^{д,и}	63	28	65 ^д
24 ^в /26 ^г	59	79 ^ж					36	67 ^{ж,и}	57		
48	57	74 ^ж						65 ^и	54		
ACR50 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^ж	15	42 ^ж	15	38 ^ж	15	45 ^{ж,3}	29	12	34 ^ж
24 ^в /26 ^г	33	60 ^д					21	54 ^{ж,3}	42		
48	43	63 ^ж						49 ^и	40		
ACR70 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^ж	3	23 ^ж	6	21 ^ж	5	25 ^{ж,3}	13	7	12
24 ^в /26 ^г	18	44 ^ж					10	35 ^{ж,3}	23		
48	29	51 ^ж						36 ³	23		
CDAI ≤10 (% пациенти)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^ж	25	35 ^д	19	40 ^д	16	40 ^{д,3}	30	14	32 ^ж
24 ^в /26 ^г	38	56 ^ж					22	53 ^{ж,3}	38		
48	43	60 ^ж						47 ^ж	34		
<p>Съкращения: ACR20 (или 50 или 70) = подобрение според Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology) ≥20% (или ≥50% или ≥70%); ADA = адалимумаб; CDAI = клиничен индекс за активност на заболяването (Clinical Disease Activity Index); CR = клинична ремисия; CRP = C-реактивен протеин, DAS28 = общ скор за активност на заболяването за 28 стави (Disease Activity Score 28 joints); IR = пациент с недостатъчен отговор; LDA = ниска активност на заболяването; MTX = метотрексат; PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p>											

^б SELECT-MONOTHERAPY

^в SELECT-EARLY

^г SELECT-COMPARE

^д контролирано за множественост $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^е контролирано за множественост $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^ж номинално $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^з номинално $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо сравнение с адалимумаб

^и номинално $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо сравнение с адалимумаб

^й номинално $p < 0,05$ упадацитиниб спрямо сравнение с адалимумаб

^к номинално $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^л номинално $p < 0,05$ упадацитиниб спрямо сравнение с MTX

Забележка: Данните за седмица 48 са получени от анализ на цялата анализирана група (FAS) по рандомизирани групи чрез методът на приписване на липса на отговор за отпадналите участниците (non-responder imputation)

Рентгенографски отговор

Инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите се оценява с помощта на модифицирания общ скор по Sharp (mTSS) и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на вътреставното пространство на седмици 24/26 и седмица 48 в SELECT-EARLY и SELECT-COMPARE.

Лечението с упадацитиниб 15 mg води до значимо по-изразено инхибиране на прогресията на структурното увреждане на ставите в сравнение с плацебо, в комбинация с MTX в SELECT-COMPARE и като монотерапия в сравнение с MTX в SELECT-EARLY (Таблица 6). Анализите на скоровете за ерозия и стесняване на вътреставното пространство са в съответствие с общите скорове. Делът на пациентите без рентгенографска прогресия (mTSS промяна ≤ 0) е значимо по-висок при упадацитиниб 15 mg и в двете проучвания. Забавянето на прогресията на структурното увреждане на ставите се поддържа до седмица 96 и в двете проучвания при пациенти, които остават на първоначално назначеното им лечение с упадацитиниб 15 mg (въз основа на наличните резултати от 327 пациенти в SELECT-COMPARE и 238 пациенти в SELECT-EARLY).

Таблица 6 Рентгенографски промени

Проучване	SELECT EARLY Нелекувани с MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^а	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Модифициран общ скор по Sharp, средна промяна спрямо изходните стойности					
Седмица 24 ^б /26 ^в	0,7	0,1 ^е	0,9	0,2 ^ж	0,1
Седмица 48	1,0	0,03 ^д	1,7	0,3 ^д	0,4
Дял на пациентите без рентгенографска прогресия^г					
Седмица 24 ^б /26 ^в	77,7	87,5 ^е	76,0	83,5 ^е	86,8
Седмица 48	74,3	89,9 ^д	74,1	86,4 ^д	87,9
Съкращения: ADA = адалимумаб; IR = участник с недостатъчен отговор; MTX = метотрексат; PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб					
^а Всички данни за плацебо в седмица 48 са получени с помощта на линейна екстраполация					
^б SELECT-EARLY					
^в SELECT-COMPARE					
^г Липса на прогресия се дефинира като mTSS промяна ≤ 0					
^д номинално $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX					
^е контролирано за множественост $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX					
^ж контролирано за множественост $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX					

Отговор по отношение на физическата функция и свързани със здравословното състояние резултати

Лечението с упадацитиниб 15 mg, самостоятелно или в комбинация с csDMARD, води до значимо по-изразено подобрение на физическата функция в сравнение с всички компаратори, измерено с HAQ-DI (вж. Таблица 7). Въз основа на наличните резултати от SELECT-COMPARE и SELECT-EARLY, подобрението на HAQ-DI се поддържа в продължение на 3 години при пациенти, които остават на първоначално назначеното им лечение с упадацитиниб 15 mg.

Таблица 7 Средна промяна спрямо изходните стойности в HAQ-DI^{a,б}

Проучване	SELECT EARLY Нелекувани с MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Група на лечение											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Изходен скор, средни стойности	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Седмица 12 ^b /14 ^г	-0,5	-0,8 ^з	-0,3	-0,7 ^ж	-0,3	-0,6 ^ж	-0,3	-0,6 ^{ж,и}	-0,5	-0,2	-0,4 ^ж
Седмица 24 ^д /26 ^е	-0,6	-0,9 ^ж					-0,3	-0,7 ^{ж,и}	-0,6		

Съкращения: ADA = адалимумаб; HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); IR = участник с недостатъчен отговор; MTX = метотрексат; PBO = плацебо; UPA = упадацитиниб

^a Показаните данни са средни стойности

^б Въпросник за оценка на здравословното състояние – Индекс за инвалидност: 0 = най-добре, 3 = най-зле; 20 въпроса; 8 категории: обличане и личен тоалет, ставане от сън, хранене, ходене, хигиена, обхват, сила на хващане и дейности.

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

^г SELECT-MONOTHERAPY

^д SELECT-EARLY

^е SELECT-COMPARE

^ж контролирано за множественост $p < 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^з номинално $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо или сравнение с MTX

^и номинално $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо сравнение с адалимумаб

В проучванията SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT и SELECT-COMPARE лечението с 15 mg упадацитиниб води до значимо по-изразено подобрение в средната продължителност на сутрешната скованост на ставите в сравнение с плацебо или MTX.

В клиничните проучвания лекуваните с упадацитиниб пациенти съобщават за значими подобрения в съобщаваното от тях качество на живот, измерено чрез обобщение за физическия компонент от краткия въпросник (36) за изследване на здравето (SF-36) (Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary) в сравнение с плацебо и MTX. Освен това пациентите, лекувани с упадацитиниб, съобщават за значително подобрение по отношение на умората, измерена чрез функционалната оценка на терапия за хронично заболяване – скор за умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, FACIT-F), в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови, плацебо-контролирани фаза 3 проучвания при пациенти на възраст 18 години или повече с умерен до тежък активен псориатичен артрит. Всички пациенти са имали активен псориатичен артрит за поне 6 месеца въз основа на Класификационните критерии за псориатичен артрит (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR), поне 3 болезнени стави и поне 3 подути стави, както и активен плакетен псориазис или анамнеза за плакетен псориазис. И за двете проучвания първичната крайна точка е дялът на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на седмица 12.

SELECT-PsA 1 е 24-седмично изпитване при 1 705 пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към поне едно небиологично DMARD. На изходното ниво 1 393 (82%) от пациентите са на поне едно съпътстващо небиологично DMARD; 1 084 (64%) от пациентите получават само MTX; 311 (18%) от пациентите са на монотерапия. Пациентите получават упадацитиниб 15 mg или 30 mg веднъж дневно, адалимумаб или плацебо. На седмица 24 всички пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на упадацитиниб 15 mg или 30 mg веднъж дневно. SELECT-PsA 1 включва дългосрочно продължение до 5 години.

SELECT-PsA 2 е 24-седмично изпитване при 642 пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към поне едно биологично DMARD. На изходното ниво 296 (46%) от пациентите са на поне едно съпътстващо небиологично DMARD; 222 (35%) от пациентите получават само MTX; 345 (54%) от пациентите са на монотерапия. Пациентите получават упадацитиниб 15 mg или 30 mg веднъж дневно или плацебо. На седмица 24 всички пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на упадацитиниб 15 mg или 30 mg веднъж дневно. SELECT-PsA 2 включва дългосрочно продължение до 3 години.

Клиничен отговор

И в двете проучвания статистически по-голям дял от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, постигат ACR20 отговор в сравнение с плацебо на седмица 12 (таблица 8). Времето до поява на ефикасност при различните измерители е кратко, като по-изразени отговори за ACR20 се наблюдават още през седмица 2.

Лечението с 15 mg упадацитиниб води до подобрене при отделните компоненти на ACR, включително броя на чувствителни/болезнени и подути стави, глобални оценки на пациентите и лекарите, HAQ-DI, оценка на болката и hsCRP в сравнение с плацебо.

В SELECT-PsA 1 упадацитиниб 15 mg постига неинфериорност в сравнение с адалимумаб по отношение на дела пациенти, постигащи ACR20 отговор на седмица 12; превъзходство спрямо адалимумаб обаче не е доказано.

И в двете проучвания се наблюдават консистентни отговори при монотерапия или в комбинация с метотрексат за първичните и основните вторични крайни точки.

Ефикасността на упадацитиниб 15 mg е доказана независимо от оценените подгрупи, включително изходен BMI, изходен hsCRP и брой на предходните небиологични DMARDs (≤ 1 или > 1).

Таблица 8 Клиничен отговор в SELECT-PsA 1 и SELECT-PsA 2

Проучване	SELECT-PsA 1 небиологично DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD -IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % от пациентите (95% CI)					
Седмица 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^e	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)	35 (28, 41) ^{г,д}		-	33 (24, 42) ^{г,д}	
Седмица 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Седмица 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % от пациентите (95% CI)					
Седмица 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Седмица 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Седмица 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % от пациентите (95% CI)					
Седмица 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Седмица 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Седмица 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % от пациентите (95% CI)					
Седмица 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Седмица 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^д	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^д
Седмица 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Отзвучаване на ентезит (LEI = 0), % от пациентите (95% CI)^а					
Седмица 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Седмица 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^д	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Седмица 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Отзвучаване на дактилит (LDI = 0), % от пациентите (95% CI)^б					
Седмица 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Седмица 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Седмица 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % от пациентите (95% CI)^б					
Седмица 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^д	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^д
Седмица 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Седмица 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % от пациентите (95% CI)^б					
Седмица 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Седмица 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Седмица 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Съкращения: ACR20 (или 50, или 70) = подобрение съгласно Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology) $\geq 20\%$ (или $\geq 50\%$, или $\geq 70\%$), ADA = адалимумаб; bDMARD = биологично модифициращо болестта антиревматично лекарство; IR = пациент с недостатъчен отговор; MDA = минимална активност на заболяването; PASI75 (или 90) = $\geq 75\%$ (или $\geq 90\%$) подобрение в Псориайтчна област и Индекс на тежест (Psoriasis Area and Severity Index); PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб</p> <p>Пациентите, които са с прекъснато рандомизирано лечение или за тях липсват данни на седмицата за оценка са отчетени като такива с липса на отговор в анализите. За MDA, отзвучаване на ентезит и отзвучаване на дактилит на седмица 24/56 участниците, получили</p>					

оптимизиране на терапията си на седмица 16, са отчетени като такива с липса на отговор в анализите.

^a При пациентите с ентезит на изходното ниво (съответно n = 241, 270 и 265 за SELECT-PsA 1 и съответно n = 144 и 133 за SELECT-PsA 2)

^b При пациентите с дактилит на изходното ниво (съответно n = 126, 136 и 127 за SELECT-PsA 1 и съответно n = 64 и 55 за SELECT-PsA 2)

^b При пациентите с псориазис $\geq 3\%$ BSA на изходното ниво (съответно n = 211, 214 и 211 за SELECT-PsA 1 и съответно n = 131 и 130 за SELECT-PsA 2)

^r първична крайна точка

^d контролирано за множественост $p \leq 0,001$ сравнение упадацитиниб спрямо плацебо

^e контролирано за множественост $p \leq 0,001$ сравнение упадацитиниб спрямо адалимумаб (тест за неинфериорност)

Рентгенографски отговор

В SELECT-PsA 1 инхибирането на прогресията на структурните увреждания е оценено рентгенографски и е изразено чрез промените в модифицирания общ скор по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS) и неговите компоненти – брой ерозии и стесняване на вътреставното пространство, на седмица 24.

Лечението с упадацитиниб 15 mg води до статистически значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане на ставите в сравнение с плацебо на седмица 24 (таблица 9). Скоровете за брой ерозии и стесняване на вътреставното пространство са в съответствие с общите скорове. Дялът на пациентите без рентгенографска прогресия (mTSS промяна $\leq 0,5$) е по-висок при 15 mg упадацитиниб в сравнение с плацебо на седмица 24.

Таблица 9 Рентгенографски промени в SELECT-PsA 1

Група на лечение	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Модифициран общ скор по Sharp, средна промяна спрямо изходните стойности (95% CI)			
Седмица 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^b	0,01 (-0,11; 0,13)
Седмица 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Дял на пациентите без рентгенографска прогресия^b, % (95% CI)			
Седмица 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Седмица 56 ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Съкращения: ADA = адалимумаб; PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб			
^a Всички данни за плацебо на седмица 56 са получени с помощта на линейна екстраполация			
^b Липса на прогресия се дефинира като mTSS промяна $\leq 0,5$			
^b контролирано за множественост $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо			

Отговор по отношение на физическата функция и свързани със здравето резултати

В SELECT-PsA 1 при пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, се наблюдава статистически значимо подобрение от изходното ниво на физическата функция според оцененото чрез HAQ-DI на седмица 12 (-0,42 [95% CI: -0,47; -0,37]) в сравнение с плацебо (-0,14 [95% CI: -0,18; -0,09]); подобрението при пациентите, лекувани с адалимумаб, е -0,34 (95% CI: -0,38; -0,29). В SELECT-PsA 2 при пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, се наблюдава статистически значимо подобрение от изходното ниво на HAQ-DI на седмица 12 (-0,30 [95% CI: -0,37; -0,24]) в

сравнение с плацебо (-0,10 [95% CI: -0,16; -0,03]). Подобрието на физическата функция се поддържа до седмица 56 и в двете проучвания.

Свързаното със здравето качество на живот е оценено чрез SF-36v2. И в двете проучвания при пациентите, получаващи упадацитиниб 15 mg, се наблюдава статистически значимо по-голямо подобриение от изходното ниво в скората по Резюме на физическите компоненти (Physical Component Summary) в сравнение с плацебо на седмица 12. Подобриенията от изходното ниво се поддържат до седмица 56 и в двете проучвания.

При пациентите, които получават упадацитиниб 15 mg, се наблюдава статистическо значимо подобриение от изходното ниво по отношение на умората – според измереното чрез резултата по FACIT-F – на седмица 12 в сравнение с плацебо и в двете проучвания. Подобриенията от изходното ниво се поддържат до седмица 56 и в двете проучвания.

На изходното ниво псориатичен спондилит се съобщава при съответно 31% и 34% от пациентите в SELECT-PsA 1 и SELECT-PsA 2. При пациентите с псориатичен спондилит, лекувани с упадацитиниб 15 mg, се наблюдават подобриения от изходното ниво на скоростите по Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобриенията от изходното ниво се поддържат до седмица 56 и в двете проучвания.

Аксиален спондилоартрит

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно са оценени в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано изпитване при пациенти на възраст 18 или повече години с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит. Проучването SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) е 52-седмично плацебо-контролирано проучване при 314 пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с неадекватен отговор към поне две NSAID или непоносимост към или противопоказание за NSAID. Пациентите трябва да са имали обективни признаци на възпаление, демонстрирано от повишен С-реактивен протеин (CRP) (определен като > горна граница на нормата) и/или сакроилеит при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), и отсъствие на дефинитивни рентгенографски доказателства за структурно увреждане на сакроилиачните стави. Пациентите са имали активно заболяване, както е дефинирано от Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 и Оценка на пациента на общата болка в гърба (Patient's Assessment of Total Back Pain) ≥ 4 въз основа на цифрова оценъчна скала (numerical rating scale, NRS) от 0 – 10 при скрининг и изходни посещения. На изходно ниво пациентите са със симптоми на нерентгенографски аксиален спондилоартрит от средно 9,1 години и 29,1% от пациентите са на съпътстващо csDMARD; 32,9% от пациентите са с неадекватен отговор или непоносимост към bDMARD терапия. Пациентите получават упадацитиниб 15 mg веднъж дневно или плацебо. На седмица 52 всички пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е дялът на пациентите, които постигат отговор по Международното общество за оценка на спондилоартрита 40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40, ASAS40) на седмица 14. Проучването включва дългосрочно продължение до 2 години. Към момента са налични и представени само данни за ефикасност до седмица 14.

Клиничен отговор

В SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, постигат отговор по ASAS40 в сравнение с плацебо на седмица 14 (таблица 10). Числена

разлика между групите на лечение се наблюдава във всички времеви точки от седмица 2 до седмица 14.

Лечението с упадацитиниб 15 mg води до подобрения на отделните ASAS компоненти (глобална оценка на пациента на активността на заболяването, оценка на общата болка в гърба, възпаление и функция) и други измерители на активността на заболяването, включително hsCRP, на седмица 14 в сравнение с плацебо.

Ефикасността на упадацитиниб 15 mg е доказана при подгрупите, включващи пол, изходен BMI, продължителност на симптомите на нерентгенографски аксиален спондилоартрит, изходен hsCRP, сакроилеит при ЯМР и предходна употреба на bDMARD.

Таблица 10. Клиничен отговор при SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Група на лечение	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % от пациентите (95% CI)^a		
Седмица 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % от пациентите (95% CI)^a		
Седмица 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS частична ремисия, % от пациентите (95% CI)		
Седмица 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^b
BASDAI 50, % от пациентите (95% CI)		
Седмица 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Промяна от изходното ниво в ASDAS-CRP (95% CI)		
Седмица 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS неактивно заболяване, % от пациентите (95% CI)		
Седмица 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^b
ASDAS ниска активност на заболяването, % от пациентите (95% CI)		
Седмица 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
<p>Съкращения: ASAS20 (или ASAS40) = Международно общество за оценка на спондилоартрита (Assessment of Spondyloarthritis International Society) $\geq 20\%$ (или $\geq 40\%$) подобрение; ASDAS-CRP = Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит – C-реактивен протеин (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein); BASDAI = Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб</p> <p>^a ASAS20 (ASAS40) отговор се дефинира като $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) подобрение и абсолютно подобрение от изходното ниво ≥ 1 (≥ 2) единица(и) (диапазон 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (Глобална оценка на пациента, Обща болка в гърба, Функция и Възпаление) и без влошаване на потенциалния оставащ домейн (дефинирано като влошаване $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица за ASAS20 или дефинирано като влошаване от > 0 единици за ASAS40).</p> <p>^b контролирано за множественост $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо</p> <p>^в контролирано за множественост $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо плацебо</p> <p>За бинарните крайни точки резултатите са базирани на приписване като нереспондери във връзка с множествено приписване. За непрекъснатите крайни точки резултатите са базирани на промяна в средните стойности по метода на най-малките квадрати от изходното ниво чрез използване на смесени модели за анализ на повторни измервания.</p>		

Отговор по отношение на физическата функция и крайните резултати, свързани със здравето

Пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене във физическата функция от изходното ниво в сравнение с плацебо, оценено чрез BASFI на седмица 14.

Пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене на общата болка в гърба и нощната болка в гърба в сравнение с плацебо на седмица 14.

Пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значителни подобрения в свързаното със здравето качество на живот и общото здраве, измерени съответно чрез ASQoL и ASAS Health Index, в сравнение с плацебо на седмица 14.

Обективно измерване на възпалението

Признаците на възпаление са оценени чрез ЯМР и се изразяват като промяна от изходното ниво в скората за сакроилиачните стави на Консорциума на Канада за изследване на спондилоартритата (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC). На седмица 14 значително подобрене на признаците на възпаление в сакроилиачните стави се наблюдава при пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, в сравнение с плацебо.

Анкилозираш спондилит (AS, рентгенографски аксиален спондилоартрит)

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания при пациенти на възраст 18 години или повече с активен анкилозираш спондилит въз основа на Индекса за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 и резултата за Оценка на пациента на общата болка в гърба (Patient's Assessment of Total Back Pain) ≥ 4 . И двете проучвания включват дългосрочно продължение до 2 години.

SELECT-AXIS 1 е 14-седмично плацебо-контролирано проучване при 187 пациенти с анкилозираш спондилит с недостатъчен отговор към поне две нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID) или непоносимост към или противопоказание за NSAID и преди това не са имали експозиция на биологични DMARD. На изходното ниво пациентите имат симптоми на анкилозираш спондилит за средно 14,4 години и приблизително 16% от пациентите са на съпътстващо csDMARD. Пациентите получават упадацитиниб 15 mg веднъж дневно или плацебо. На седмица 14 всички пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е дялът пациенти, които постигат отговор по Международната общност за оценка на спондилоартритата 40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40, ASAS40) на седмица 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) е 14-седмично плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с анкилозираш спондилит с предишна експозиция на bDMARDs (77,4% са с липса на ефикасност на TNF инхибитор или инхибитор на интерлевкин-17 (IL-17i); 30,2% са с непоносимост; 12,9% са имали предходна експозиция, но без липса на ефикасност на две bDMARD). На изходно ниво пациентите са имали симптоми на анкилозираш спондилит средно за 12,8 години и приблизително 31% от пациентите са на съпътстващо лечение със csDMARD. Пациентите получават упадацитиниб 15 mg веднъж дневно или плацебо. На седмица 14 всички пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават на упадацитиниб 15 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка е дялът на пациентите, които постигат отговор по Международното общество за оценка на спондилоартритата 40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40, ASAS40) на седмица 14.

Клиничен отговор

В двете проучвания статистически по-голям дял от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, постигат ASAS40 отговор в сравнение с плацебо на седмица 14 (таблица 11). Наблюдавана е числена разлика между двете групи на лечение от седмица 2 в SELECT-AXIS 1 и седмица 4 в SELECT-AXIS 2 (AS) за ASAS40.

Лечението с упадацитиниб 15 mg води до подобрения на отделните ASAS компоненти (глобална оценка на пациента на активността на заболяването, оценка на общата болка в гърба, възпаление и функция) и други измерители на активността на заболяването, включително hsCRP, на седмица 14 в сравнение с плацебо.

Ефикасността на упадацитиниб 15 mg е доказана независимо от оценените подгрупи, включително пол, изходен BMI, продължителност на симптомите на AS, изходен hsCRP и предходна употреба на bDMARD.

Таблица 11 Клиничен отговор

Проучване	SELECT-AXIS 1 bDMARD-наивни		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Група на лечение				
N	94	93	209	211
ASAS40, % от пациентите (95% CI)^{a, b}				
Седмица 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Разлика спрямо плацебо (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^b		26,4 (17,9; 34,9) ^b	
ASAS20, % от пациентите (95% CI)^a				
Седмица 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^a	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^b
ASAS частична ремисия, % от пациентите (95% CI)				
Седмица 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^b	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^b
BASDAI 50, % от пациентите (95% CI)				
Седмица 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^f	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^b
Промяна от изходното ниво в ASDAS-CRP (95% CI)				
Седмица 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^b	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^b
ASDAS неактивно заболяване, % от пациентите (95% CI)				
Седмица 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^a	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^b
ASDAS ниска активност на заболяването, % от пациентите (95% CI)				
Седмица 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^e	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^b
ASDAS голямо подобрение, % от пациентите (95% CI)				
Седмица 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^a	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^a

^a ASAS20 (ASAS40) отговор се дефинира като $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) подобрене и абсолютно подобрене от изходното ниво ≥ 1 (≥ 2) единица(и) (диапазон 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (Глобална оценка на пациента, Обща болка в гърба, Функция и Възпаление) и без влошаване на потенциалния оставащ домейн (дефинирано като влошаване $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица за ASAS20 или дефинирано като влошаване от > 0 единици за ASAS40).

^b първична крайна точка

^b контролирано за множественост $p \leq 0,001$ упадацитиниб спрямо плацебо

^г контролирано за множественост $p \leq 0,01$ упадацитиниб спрямо плацебо

^д сравнението не е контролирано за множественост

^е *post hoc* анализ за SELECT-AXIS 1, не е контролиран за множественост

За бинарните крайни точки резултатите на седмица 14 са базирани на анализ с отчитане на незавършилите пациенти като пациенти с липса на отговор (SELECT-AXIS 1) и на приписване като нереспондери във връзка с множествено приписване (SELECT-AXIS 2 [AS]). За непрекъснатите крайни точки резултатите от седмица 14 са базирани на средната промяна на най-малките квадрати от изходното ниво чрез използване на смесени модели за анализ на повторни измервания.

В SELECT-AXIS 1 ефикасността се поддържа в продължение на 2 години, както е оценено чрез крайните точки, представени в таблица 11.

Отговор по отношение на физическата функция и крайните резултати, свързани със здравето

В двете проучвания пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене във физическата функция в сравнение с плацебо, оценено чрез промяна спрямо изходните стойности по Функционален индекс на Бат за анкилозираш спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) на седмица 14. В SELECT-AXIS 1 подобрието на BASFI се поддържа в продължение на 2 години.

В SELECT-AXIS 2 (AS) пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене на общата болка в гърба и нощната болка в гърба в сравнение с плацебо на седмица 14.

В SELECT-AXIS 2 (AS) пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значителни подобрения в свързаното със здравето качество на живот и общото здраве, измерено съответно чрез ASQoL и ASAS Health Index, в сравнение с плацебо на седмица 14.

Ентезит

В SELECT-AXIS 2 (AS), пациенти с вече съществуващ ентезит ($n=310$), лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене на ентезита в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна от изходното ниво в скората за анкилозираш спондилит и ентезит на Маастрихт (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES) на седмица 14.

Подвижност на гръбначния стълб

В SELECT-AXIS 2 (AS) пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg, показват значително подобрене в подвижността на гръбначния стълб в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна от изходното ниво на Метрологичен индекс за анкилозираш спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) на седмица 14.

Обективно измерване на възпалението

Признаците на възпаление са оценени чрез ЯМР и се изразяват като промяна от изходното ниво в SPARCC скор за гръбначния стълб. В двете проучвания на седмица 14 значително подобрение на признаците на възпаление в гръбначния стълб се наблюдава при пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg в сравнение с плацебо. В SELECT-AXIS 1 подобрението на възпалението, оценено чрез ЯМР, се запазва в продължение на 2 години.

Атопичен дерматит

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб 15 mg и 30 mg веднъж дневно са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания фаза 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 и AD UP) при общо 2 584 пациенти (на възраст на и над 12 години). Упадацитиниб е оценен при 344 юноши и 2 240 възрастни пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит (АД), който не се контролира адекватно с лекарствени продукти за локално приложение. На изходно ниво пациентите е трябвало да отговарят на всички от следните условия: скор от глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, vIGA-AD) ≥ 3 при глобална оценка на АД (еритем, индурация/образуване на папули и изтичане на секрет/образуване на крусти) по скала на повишаваща се тежест от 0 до 4; скор по Индекса за площ и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 (съставен скор за оценка на степента и тежестта на еритема, оток/образуване на папули, драскотини и лихенификация в 4 различни локации на тялото), засягане на минимална област на телесна повърхност (BSA) $\geq 10\%$ и средна седмична стойност по Цифрова оценъчна скала за най-лош сърбеж (Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)) ≥ 4 .

Във всичките три проучвания пациентите получават упадацитиниб веднъж дневно в доза от 15 mg, 30 mg или съответстващо плацебо за 16 седмици. В проучването AD UP пациентите получават също съпътстващо локални кортикостероиди (ЛКС). След завършване на двойнослепия период пациентите, първоначално рандомизирани на упадацитиниб, е трябва да продължат да получават същата доза до седмица 260. Пациентите в групата с плацебо са рандомизирани повторно в съотношение 1:1 да получават упадацитиниб 15 mg или 30 mg до седмица 260.

Изходни характеристики

В проучванията с монотерапия (MEASURE UP 1 и 2), 50,0% от пациентите са с изходен скор по vIGA-AD 3 (умерен), а 50,0% от пациентите са с изходен скор по vIGA-AD 4 (тежък). Средният изходен скор по EASI е 29,3 и средната изходна седмична стойност по NRS за най-лош сърбеж е 7,3. В проучванията със съпътстващо приложение на ЛКС (AD UP), 47,1% от пациентите са с изходен скор по vIGA-AD 3 (умерен), а 52,9% от пациентите са с изходен скор по vIGA-AD 4 (тежък). Средният изходен скор по EASI е 29,7 и средната изходна седмична стойност по NRS за най-лош сърбеж е 7,2.

Клиничен отговор

Проучвания с монотерапия (MEASURE UP 1 И MEASURE UP 2) и съпътстващо приложение на ЛКС (AD UP)

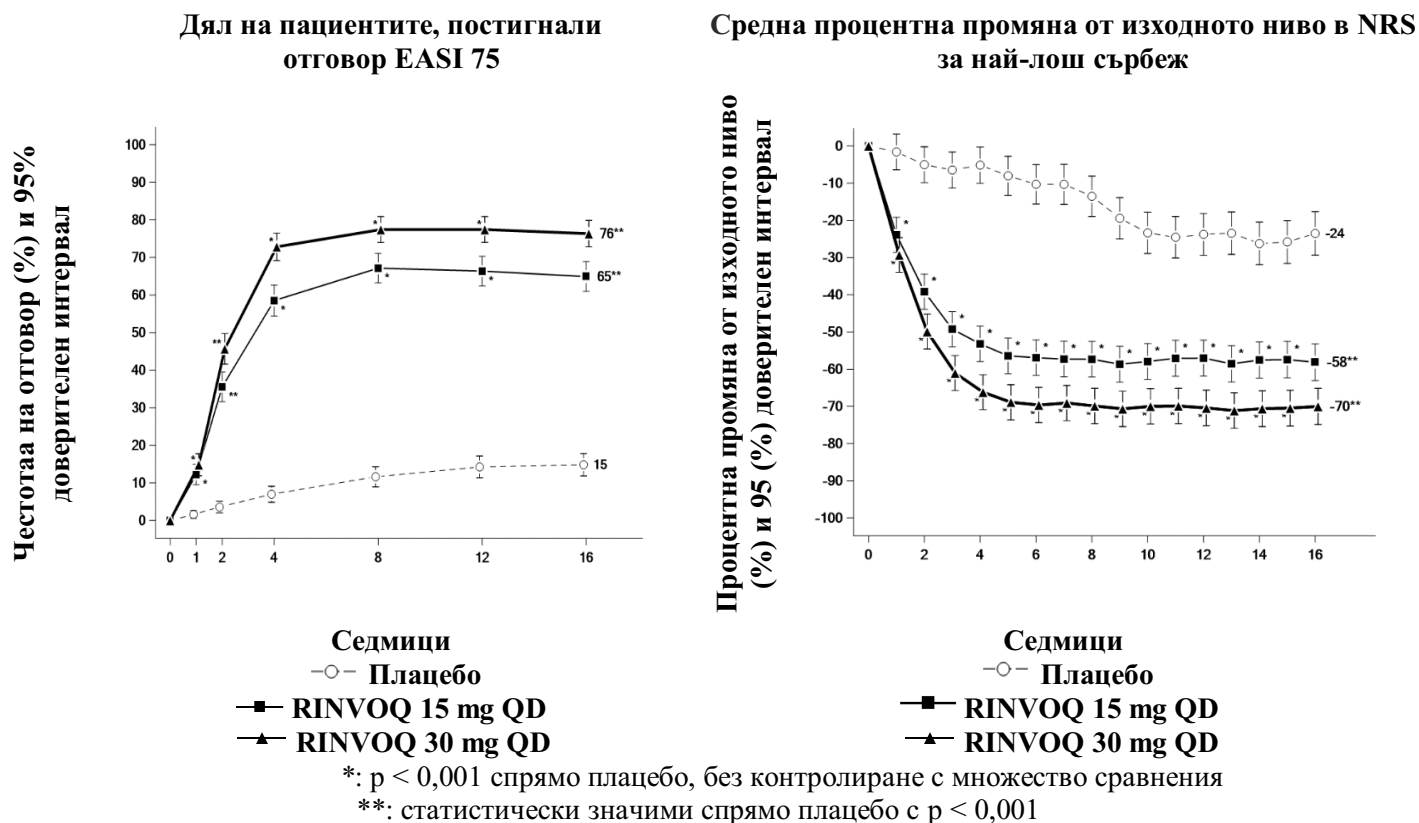
Значително по-голям дял от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg или 30 mg, постигат vIGA-AD 0 или 1, EASI 75, или ≥ 4 точки подобрение на сърбежа според NRS за най-лош сърбеж в сравнение с плацебо на седмица 16. Бързи подобрения по отношение на изчистването на кожата и сърбежа също са постигнати (вж. таблица 12).

На фигура 1 е показан дялът на пациентите, постигащи съответно отговор по EASI 75 и среден процент промяна от изходното ниво по NRS за най-лош сърбеж до седмица 16 за MEASURE UP 1 и 2.

Таблица 12 Резултати за ефикасност за упадацитиниб

Проучване	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + ЛКС	UPA 15 mg + ЛКС	UPA 30 mg + ЛКС
Група на лечение									
Брой рандомизирани участници	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Крайни точки на седмица 16, % участници с отговор (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (копървични)	8 (5,12)	48 ^г (42,54)	62 ^г (56,68)	5 (2,7)	39 ^г (33,45)	52 ^г (46,58)	11 (7,14)	40 ^г (34,45)	59 ^г (53,64)
EASI 75 ^a (копървична крайна точка)	16 (12,21)	70 ^г (64,75)	80 ^г (75,84)	13 (9,17)	60 ^г (54,66)	73 ^г (68,78)	26 (21,31)	65 ^г (59,70)	77 ^г (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^г (47,59)	66 ^г (60,71)	5 (3,8)	42 ^г (37,48)	58 ^г (53,64)	13 (9,17)	43 ^г (37,48)	63 ^г (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^г (12,21)	27 ^г (22,32)	1 (0,2)	14 ^г (10,18)	19 ^г (14,23)	1 (0,3)	12 ^д (8,16)	23 ^г (18,27)
NRS ^б за най-лош сърбеж ^б (подобрене ≥ 4 точки)	12 (8,16)	52 ^г (46,58)	60 ^г (54,66)	9 (6,13)	42 ^г (36,48)	60 ^г (54,65)	15 (11,19)	52 ^г (46,58)	64 ^г (58,69)
Крайни точки при ранна проява, % участници с отговор (95% CI)									
EASI 75 ^a (седмица 2)	4 (1,6)	38 ^г (32,44)	47 ^г (42,53)	4 (1,6)	33 ^г (27,39)	44 ^г (38,50)	7 (4,10)	31 ^г (26,36)	44 ^г (38,50)
NRS за най-лош сърбеж (подобрене ≥ 4 -точки на седмица 1) ^{г,е}	0 (0,1)	15 ^г (11,19)	20 ^г (15,24)	1 (0,2)	7 ^г (4,11)	16 ^г (11,20)	3 (1,5)	12 ^г (8,16)	19 ^г (15,24)
<p>Съкращения: UPA = упадацитиниб (RINVOQ); PBO = плацебо</p> <p>Участниците, при които се е използвала спасителна терапия или такива с липсващи данни са отчетени като неотговорили. Броят и процента участници, които са отчетени като неотговорили в EASI 75 и vIGA-AD 0/1 на седмица 16 поради използване на спасителна терапия в плацебо, упадацитиниб 15 mg и упадацитиниб 30 mg групите, съответно са 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) в MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) в MEASURE UP 2, and 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) в AD UP.</p> <p>^a Въз основа на броя на рандомизираните участници</p> <p>^б Пациент с отговор се дефинира като пациент с vIGA-AD 0 или 1 („чист“ или „почти чист“) с намаление от ≥ 2 точки по 0 – 4 по ординална скала</p> <p>^в Показаните резултати са в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с оценка на сърбежа по NRS за най-лош сърбеж ≥ 4 на изходното ниво)</p> <p>^г Статистически значими спрямо плацебо с $p < 0,001$</p> <p>^д $p < 0,001$ спрямо плацебо, без контролиране с множество сравнения</p> <p>^е Статистически значими подобрения спрямо плацебо бяха наблюдавани още на 1-вия ден след започване на упадацитиниб 30 mg и 2 дни след започване на упадацитиниб 15 mg в MEASURE UP 1 и 2</p>									

Фигура 1 Дял на пациентите, постигнали отговор EASI 75 и средна процентна промяна от изходното ниво в NRS за най-лош сърбеж в MEASURE UP 1 и MEASURE UP 2



Терапевтичният ефект в подгрупите (тегло, възраст, пол, раса и предходно системно лечение с имunosупресанти) е консистентен с резултатите в цялостната популация на проучването.

Резултатите на седмица 16 продължават да се поддържат до седмица 52 при пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg или 30 mg.

Качество на живот/резултати съобщени от пациента

Таблица 13 Съобщени от пациента резултати за упадацитиниб на седмица 16

Проучване	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Група на лечение	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Брой рандомизирани участници	281	281	285	278	276	282
% участници с отговор (95% CI)						
ADerm-SS кожна болка (подобрене ≥ 4 точки) ^a	15 (10,20)	54 ^a (47,60)	63 ^a (57,69)	13 (9,18)	49 ^a (43,56)	65 ^a (59,71)
ADerm-IS сън (подобрене ≥ 12 точки) ^{a,б}	13 (9,18)	55 ^a (48,62)	66 ^a (60,72)	12 (8,17)	50 ^a (44,57)	62 ^a (56,69)

Проучване	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
DLQI 0/1 ^b	4 (2,7)	30 ^a (25,36)	41 ^a (35,47)	5 (2,7)	24 ^a (19,29)	38 ^a (32,44)
Тревожност по HADS < 8 и депресия по HADS < 8 ^г	14 (8,20)	46 ^a (37,54)	49 ^a (41,57)	11 (6,17)	46 ^a (38,54)	56 ^a (48,64)
<p>Съкращения: UPA = упадацитиниб (RINVOQ); PBO = плацебо; DLQI = Дерматологичен индекс за качеството на живот; HADS = Болнична скала за тревожност и депресия</p> <p>Участниците, при които е използвана спасителна терапия или такива с липсващи данни са отчетени като неотговорили.</p> <p>Посочените прагови стойности съответстват на минималната клинично значима разлика (minimal clinically important difference, MCID) и са използвани за определяне на отговора.</p> <p>^a Показаните резултати са в подгрупа участници, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти със скор за оценка > MCID на изходното ниво).</p> <p>^b ADerm-IS сън: оценява трудностите при заспиване, влиянието върху съня и събуждането през нощта поради АД.</p> <p>^б Показаните резултати са в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с DLQI > 1 на изходното ниво).</p> <p>^г Показаните резултати са в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с тревожност по HADS ≥ 8 или депресия по HADS ≥ 8 на изходното ниво)</p> <p>^д Статистически значими спрямо плацебо с p < 0,001</p>						

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб са оценени в три многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания фаза 3: две проучвания за индукционно лечение с повтарящ се дизайн UC-1 (U-ACHIEVE Induction) и UC-2 (U-ACCOMPLISH), и проучване за поддържащо лечение UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Активността на заболяването се основава на адаптиран скор по Мауо (aMS, система за оценка по Мауо, с изключение на Глобалната оценка на лекаря), която варира от 0 до 9 и има три субскоора, всеки от 0 (нормално) до 3 (най-тежко): субскор за честота на изпражненията (SFS), субскор за ректално кървене (RBS) и субскор за централно разчетена ендоскопия (ES).

Индукционни проучвания (UC-1 и UC-2)

В UC-1 и UC-2 988 пациенти (съответно 473 и 515 пациенти) са рандомизирани на упадацитиниб 45 mg веднъж дневно или плацебо в продължение на 8 седмици при съотношение на разпределение на лечение 2:1 и са включени в анализа за ефикасност. Всички включени пациенти са имали умерена до тежка активна форма на улцерозен колит, дефиниран като aMS от 5 до 9 с ES 2 или 3, и са показали неуспех при предишно лечение, включително недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към предишно конвенционално и/или биологично лечение. Предишен неуспех от лечението с поне 1 биологична терапия (предишен неуспех на биологична терапия) е наблюдаван съответно при 52% (246/473) и 51% (262/515) от пациентите. Предишен неуспех от лечението с конвенционална терапия, но не и с биологични лекарствени продукти (без предишен неуспех на биологична терапия) е наблюдаван съответно при 48% (227/473) и 49% (253/515) от пациентите.

На изходно ниво в UC-1 и UC-2 39% и 37% от пациентите са получавали кортикостероиди, 1,1% и 0,6% от пациентите са получавали метотрексат, а 68% и 69% от пациентите са получавали аminosалицилати. По време на проучванията не е позволено съпътстващо приложение на

тиопурин. Активността на заболяването на пациентите е умерена (aMS $\geq 5, \leq 7$) при 61% и 60% от пациентите и висока (aMS > 7) при 39% и 40% от пациентите.

Първичната крайна точка е клинична ремисия по aMS на седмица 8. Таблица 14 показва първичните и основните вторични крайни точки, включително клиничен отговор, заздравяване на лигавицата, хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата и дълбоко заздравяване на лигавицата.

Таблица 14 Дял на пациентите, отговарящи на първичните и основните вторични крайни точки за ефикасност на седмица 8 в индукционните проучвания UC-1 и UC-2

Крайна точка	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Разлика в лечението (95% CI)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Разлика в лечението (95% CI)
Клинична ремисия^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Клиничен отговор^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Заздравяване на лигавицата^b	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%

Хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата^г	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Дълбоко заздравяване на лигавицата^а	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%
<p>Съкращения: PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб; aMS = адаптиран скор по Mayo, базиран на система за оценка по Mayo (с изключение на Глобалната оценка на лекаря), която варира от 0 до 9 и има три субскора, всеки от 0 (нормално) до 3 (най-тежко): субскор за честота на изпражненията (SFS), субскор за ректално кървене (RBS) и субскор за централно разчетена ендоскопия (ES).</p> <p>⁺ Броят на пациентите с „Предишен неуспех на биологична терапия“ в UC-1 и UC-2 е съответно 78 и 89 в групата на плацебо и 168 и 173 в групата на упадацитиниб 45; броят на пациентите с „Без предишен неуспех на биологична терапия“ в UC-1 и UC-2 е съответно 76 и 85 в групата на плацебо и 151 и 168 в групата на упадацитиниб 45 mg.</p> <p>* p <0,001, коригирана разлика в лечението (95% CI)</p> <p>^а по aMS: SFS ≤ 1 и не по-голяма от изходното ниво, RBS = 0, ES ≤ 1 без грапавост</p> <p>^б по aMS: намаление с ≥ 2 пункта и ≥ 30% спрямо изходното ниво и намаление на RBS ≥ 1 спрямо изходното ниво или абсолютен RBS ≤ 1.</p> <p>^в ES ≤ 1 без грапавост</p> <p>^г ES ≤ 1 без грапавост и скор по Geboes ≤ 3,1 (което показва неутрофилна инфилтрация в < 5% от криптите, липса на разрушаване на криптите и ерозии, улцерации или грануляционна тъкан.)</p> <p>^а ES = 0, скор по Geboes < 2 (което показва, че няма неутрофили в криптите или lamina propria и няма увеличение на еозинофилите, няма разрушаване на криптите и няма ерозии, улцерации или грануляционна тъкан)</p>						

Активност на заболяването и симптоми

Частичният адаптиран скор по Mayo (paMS) се състои от SFS и RBS. Симптоматичният отговор по paMS се определя като намаление с ≥1 пункт и ≥30% от изходното ниво и намаление на RBS ≥1 или абсолютен RBS ≤1. Статистическо значимо подобрене в сравнение с плацебо за paMS е регистрирано още на втората седмица (UC-11: 60,1% спрямо 27,3% и UC-2: 63,3% спрямо 25,9%).

Продължено индукционно лечение

Общо 125 пациенти в UC-1 и UC-2, които не са постигнали клиничен отговор след 8-седмично лечение с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно, са включени в 8-седмично отворено продължение на периода на индукционно лечение. След лечението за допълнителни 8 седмици (общо

16 седмици) с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно 48,3% от пациентите са постигнали клиничен отговор по aMS. Сред пациентите, които са отговорили на 16-седмично лечение с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно, 35,7% и 66,7% от пациентите са запазили клиничен отговор по aMS и 19,0% и 33,3% от пациентите са постигнали клинична ремисия по aMS на седмица 52 с поддържащо лечение съответно с упадацитиниб 15 mg и 30 mg веднъж дневно.

Проучване за поддържащо лечение (UC-3)

При анализа за ефикасност на UC-3 са оценен 451 пациенти, които са постигнали клиничен отговор по aMS с 8-седмично индукционно лечение с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно. Пациентите са рандомизирани да получават упадацитиниб 15 mg, 30 mg или плацебо веднъж дневно за период до 52 седмици.

Първичната крайна точка е клинична ремисия по aMS на седмица 52. Таблица 15 показва основните вторични крайни точки, включително поддържане на клинична ремисия, клинична ремисия без кортикостероиди, заздравяване на лигавицата, хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата и дълбоко заздравяване на лигавицата.

Таблица 15 Дял на пациентите, отговарящи на първичните и основните вторични крайни точки за ефикасност на седмица 52 в проучване за поддържащо лечение UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Разлика в лечението 15 mg спрямо PBO (95% CI)	Разлика в лечението 30 mg спрямо PBO (95% CI)
Клинична ремисия^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Предисен неуспех на биологична терапия ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Без предисен неуспех на биологична терапия ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Поддържане на клинична ремисия^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)
Предисен неуспех на биологична терапия	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Без предисен неуспех на биологична терапия	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Клинична ремисия без кортикостероиди^b	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Предисен неуспех на биологична терапия	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Без предисен неуспех на биологична терапия	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Заздравяване на лигавицата^f	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Предисен неуспех на биологична терапия ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Без предисен неуспех на биологична терапия ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Хистологично-ендоскопско заздравяване на лигавицата^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)

Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Дълбоко заздравяване на лигавицата^е	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Предишен неуспех на биологична терапия ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Без предишен неуспех на биологична терапия ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Съкращения: PBO = плацебо; UPA= упадацитиниб; aMS = адаптиран скор по Mayo, базиран на система за оценка по Mayo (с изключение на Глобалната оценка на лекаря), която варира от 0 до 9 и има три субскора, всеки от 0 (нормално) до 3 (най-тежко): субскор за честота на изпражненията (SFS), субскор за ректално кървене (RBS) и субскор за централно разчетена ендоскопия (ES).

⁺ Броят на пациентите с „Предишен неуспех на биологична терапия“ е 81, 71 и 73 съответно в групата на плацебо, упадацитиниб 15 mg и 30 mg. Броят на пациентите „Без предишен неуспех на биологична терапия“ е 68, 77 и 81 съответно в групата на плацебо, упадацитиниб 15 mg и 30 mg.

p <0.001, коригирана разлика в лечението (95% CI)

^а по aMS: SFS ≤ 1 и не по-голяма от изходното ниво, RBS = 0, ES ≤ 1 без грапавост

^б Клинична ремисия по aMS на седмица 52 сред пациентите, които са постигнали клинична ремисия в края на индукционното лечение.

^с Клинична ремисия по aMS на седмица 52 и липса на кортикостероиди за ≥ 90 дни непосредствено преди седмица 52 сред пациентите, които са постигнали клинична ремисия в края на индукционното лечение.

^г ES ≤ 1 без грапавост

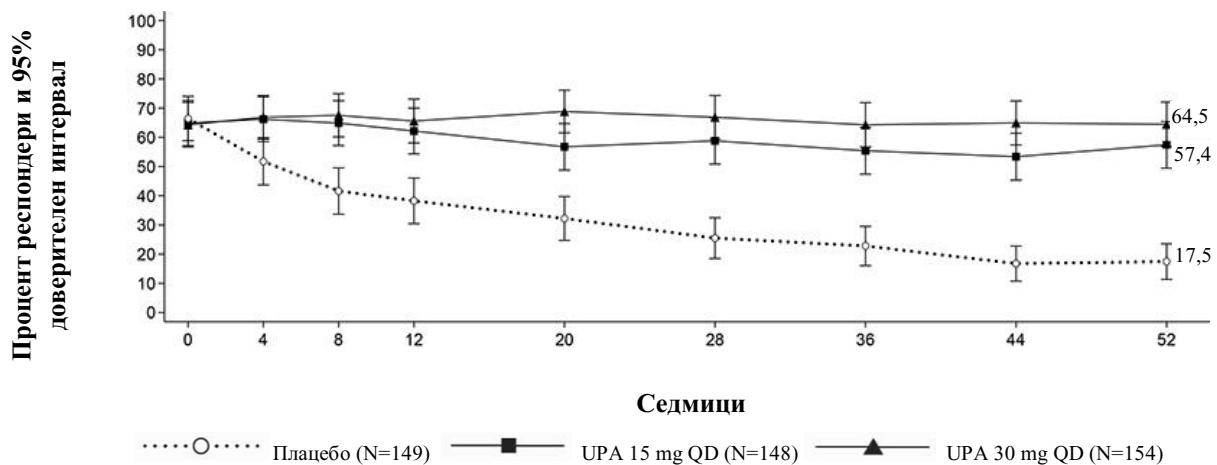
^д ES ≤ 1 без грапавост и скор по Geboes ≤ 3,1 (което показва неутрофилна инфилтрация в < 5% от криптите, липса на разрушаване на криптите и ерозии, улцерации или грануляционна тъкан).

^е ES = 0, скор по Geboes < 2 (което показва, че няма неутрофили в криптите или lamina propria и няма увеличение на еозинофилите, няма разрушаване на криптите и няма ерозии, улцерации или грануляционна тъкан).

Симптоми на заболяването

Симптоматичната ремисия съгласно частичен скор по Mayo SFS ≤ 1 и RBS = 0, е постигната с течение на времето до седмица 52 при повече пациенти, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо (фигура 2).

Фигура 2: Дял на пациентите със симптоматична ремисия по частичен адаптиран скор по Мауо с течение на времето в проучване за поддържащото лечение UC-3



Ендоскопска оценка

Ендоскопската ремисия (нормализиране на ендоскопския вид на лигавицата) се определя като ES 0. На седмица 8 значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, постигат ендоскопска ремисия (UC-1: 13,7% спрямо 1,3%, UC-2: 18,2% спрямо 1,7%). В UC-3 значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, постигат ендоскопска ремисия на седмица 52 (24,2% и 25,9% спрямо 5,6%). Поддържане на заздравяването на лигавицата на седмица 52 (ES \leq 1 без грапавост) се наблюдава при значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо (61,6% и 69,5% спрямо 19,2%), сред пациентите, които постигат заздравяване на лигавицата в края на индукцията.

Качество на живот

Пациентите, лекувани с упадацитиниб, демонстрират значително по-голямо и клинично значимо подобрене на свързаното със здравето качество на живот, измерено чрез общия скор по Въпросника за възпалителни чревни заболявания (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), в сравнение с плацебо. Наблюдава се подобрене във всички 4 области: системни симптоми (включително умора), социална функция, емоционална функция и чревни симптоми (включително коремна болка и спешна нужда от дефекация). Промените в общия скор по IBDQ на 8-та седмица спрямо изходното ниво при употребата на упадацитиниб 45 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо са съответно 55,3 и 21,7 при UC-1 и 52,2 и 21,1 при UC-2. Промените в общия скор по IBDQ на седмица 52 спрямо изходното ниво са 49,2, 58,9 и 17,9 при пациенти, лекувани съответно с упадацитиниб 15 mg, 30 mg веднъж дневно и плацебо.

Болест на Crohn

Ефикасността и безопасността на упадацитиниб са оценени в три многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3: две проучвания за индукционно лечение CD-1 (U-EXCEED) и CD-2 (U-EXCEL), последвани от 52-седмично проучване за поддържащо лечение и дългосрочно продължение CD-3 (U-ENDURE). Копървични крайни точки са клинична ремисия и ендоскопски отговор на седмица 12 за CD-1 и CD-2 и на седмица 52 за CD-3.

Включените пациенти са на възраст от 18 до 75 години с умерена до тежка активна форма на болест на Crohn (CD), дефинирана като средна дневна честота на изхождане на много меки или течни изпражнения (SF) \geq 4 и/или среден дневен скор за коремна болка (abdominal pain score, APS)

≥ 2 , и централно оценен опростен ендоскопски скор за болест на Crohn (Simple Endoscopic Score, SES-CD) ≥ 6 или ≥ 4 за изолирано заболяване на илеума, с изключение на компонента за стеснение. Пациенти със симптоматични чревни стриктури са изключени от проучванията за болест на Crohn (CD).

Проучвания за индукционно лечение (CD-1 и CD-2)

В CD-1 и CD-2 1 021 пациенти (съответно 495 и 526 пациенти) са рандомизирани на упадацитиниб 45 mg веднъж дневно или на плацебо в продължение на 12 седмици при съотношение на разпределение на лечение 2:1.

В CD-1 всички пациенти са имали недостатъчен отговор или непоносимост към лечение с една или повече биологични терапии (предишен неуспех на биологична терапия). 61% от тези пациенти (301/495) са имали недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече биологични терапии.

В CD-2 45% (239/526) пациенти са имали недостатъчен отговор или непоносимост към лечение с една или повече биологични терапии (предишен неуспех на биологична терапия), а 55% (287/526) са имали недостатъчен отговор или непоносимост към лечение с конвенционални терапии, но не и към биологична терапия (без предишен неуспех на биологична терапия).

В CD-1 и CD-2 на изходно ниво 34% и 36% от пациентите са получавали кортикостероиди, 7% и 3% от пациентите са получавали имуномодулатори, а 15% и 25% от пациентите са получавали аminosалицилати.

И в двете проучвания пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво започват режим на намаляване на кортикостероидите с начало седмица 4.

И двете проучвания включват 12-седмичен удължен период на лечение с упадацитиниб 30 mg веднъж дневно за пациенти, които получават упадацитиниб 45 mg веднъж дневно и не са постигнали клиничен отговор за SF/APS ($\geq 30\%$ намаление на средното дневно изхождане на много меки или течни изпражнения (SF) и/или $\geq 30\%$ намаление на средния дневен APS, като нито един от резултатите е не по-висок от изходните стойности) на седмица 12.

Клинична активност и симптоми на заболяването

В CD-1 и CD-2 значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 45 mg, са постигнали копървичната крайна точка – клинична ремисия на седмица 12, в сравнение с плацебо (Таблица 16). Началото на ефикасността настъпва бързо и се постига още на седмица 2 (Таблица 16).

И в двете проучвания пациентите, получаващи упадацитиниб 45 mg, са имали значително по-голямо подобрене спрямо изходно ниво по отношение на умората, измерено чрез скор по FACIT-F на 12-та седмица в сравнение с плацебо.

Ендоскопска оценка

В CD-1 и CD-2 значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 45 mg, са постигнали копървичната крайна точка – ендоскопски отговор на седмица 12, в сравнение с плацебо (Таблица 16). При CD-1 и CD-2 по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 45 mg (съответно 14% и 19%), са постигнали SES-CD 0-2 в сравнение с плацебо (съответно 0% и 5%).

Таблица 16 Процент на пациентите, постигнали първичните и допълнителните крайни точки за ефикасност в проучванията за индукционно лечение CD-1 и CD-2

Проучване	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Разлика в лечението (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Разлика в лечението (95% CI)
Копървични крайни точки на седмица 12						
Клинична ремисия ^a	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Предишен неуспех на биологична терапия				N=78 14%	N=161 47%	33% (22; 44)
Без предишен неуспех на биологична терапия				N=98 29%	N=189 54%	26% (14; 37)
Ендоскопски отговор ^b	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Предишен неуспех на биологична терапия				N=78 9%	N=161 38%	29% (19; 39)
Без предишен неуспех на биологична терапия				N=98 16%	N=189 52%	36% (25; 46)
Допълнителни крайни точки на седмица 12						
Клинична ремисия по CDAI ^B	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Клиничен отговор (CR-100) ^F	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
Клинична ремисия без кортикостероиди ^{a,d}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19; 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22; 44)*
Ендоскопска ремисия ^e	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Заздравяване на лигавицата ^ж	N=171 0%	N=322 17%	17% (13; 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14; 25)***
Крайни точки по отношение на ранно начало на подобрението						
Клинична ремисия на седмица 4 ^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 на седмица 2 ^F	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
<p>Съкращения: PBO = плацебо, UPA = упадацитиниб</p> <p>* p < 0,001, коригирана разлика в лечението (95% CI)</p> <p>** p < 0,01, коригирана разлика в лечението (95% CI)</p> <p>*** номинално p < 0,001 при сравнение на UPA спрямо PBO, коригирана разлика в лечението (95% CI)</p> <p>^a Среден дневен SF ≤ 2,8 и APS ≤ 1,0, като нито един от тях не е по-висок от изходното ниво</p> <p>^b Намаляване на SES-CD > 50% спрямо изходното ниво в проучването за индукционното лечение (или за пациенти с резултат 4 на SES-CD на изходното ниво в проучването за индукционното лечение, намаляване от минимум 2 точки спрямо изходното ниво в проучването за индукционното лечение)</p> <p>^B CDAI < 150</p>						

^г Намаляване с минимум 100 точки по CDAI спрямо изходното ниво

^д Спиране на кортикостероидите и постигане на клинична ремисия при пациенти, приемащи кортикостероиди на изходното ниво

^е SES-CD ≤ 4 и намаляване с минимум 2 точки спрямо изходното ниво и отсъствие на субскор > 1 при всяка отделна променлива

^ж Субскор 0 по SES-CD за язвена повърхност при пациенти със субскор ≥ 1 по SES-CD за язвена повърхност на изходното ниво

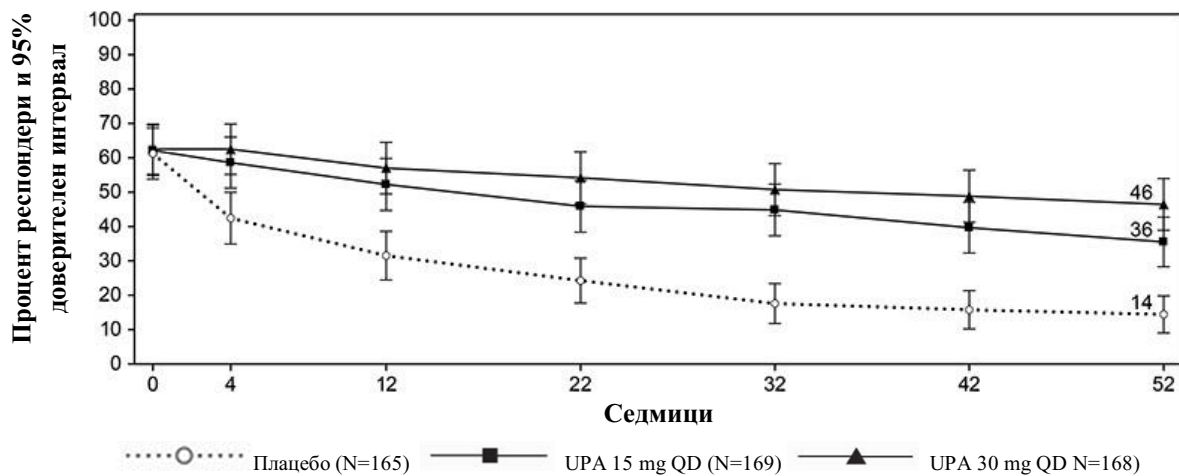
Проучване на поддържащото лечение (CD-3)

Анализа на ефикасността в CD-3 оценява 502 пациенти, които са постигнали клиничен отговор по отношение на SF/APS при 12-седмично индукционно лечение с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно. Пациентите са повторно рандомизирани да получават поддържаща схема с упадацитиниб 15 mg или 30 mg веднъж дневно или плацебо за 52 седмици.

Клинична активност и симптоми на заболяването

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg, са постигнали копървична крайна точка на клинична ремисия на седмица 52 в сравнение с плацебо (Фигура 3, Таблица 17).

Фигура 3 Процент на пациентите, постигнали клинична ремисия в проучването на поддържащото лечение CD-3



Пациентите, получаващи упадацитиниб 30 mg, са имали значително по-голямо подобрене спрямо изходното ниво по отношение на умората, измерено чрез скор по FACIT-F на седмица 52, в сравнение с плацебо.

Таблица 17 Процент на пациентите, постигнали първичните и допълнителните крайни точки за ефикасност на седмица 52 в проучването за поддържащо лечение CD-3

Група за лечение	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Разлика в лечението 15 mg спрямо PBO (95% CI)	Разлика в лечението 30 mg спрямо PBO (95% CI)
Копървични крайни точки					
Клинична ремисия^а	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Предишен неуспех на биологична терапия	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Без предишен неуспех на биологична терапия	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Ендоскопски отговор^б	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Предишен неуспех на биологична терапия	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Без предишен неуспех на биологична терапия	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Допълнителни крайни точки					
Клинична ремисия по CDAI^в	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Клиничен отговор (CR-100)^г	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Клинична ремисия без кортикостероиди^{а,д}	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*
Поддържане на клинична ремисия^{а,е}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Ендоскопска ремисия^ж	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Заздравяване на лигавицата^з	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Дълбока ремисия^{а,и}	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Съкращения: PBO = плацебо, UPA = упадацитиниб

⁺ Групата на плацебо се състои от пациенти, постигнали клиничен отговор по отношение на SF/APS с упадацитиниб 45 mg в края на проучването на индукционното лечение, и рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия

* p < 0,001, коригирана разлика в лечението (95% CI)

** p < 0,01, коригирана разлика в лечението (95% CI)

*** номинално p < 0,001 при сравнение на UPA спрямо PBO, коригирана разлика в лечението (95% CI)

^а Среден дневен SF ≤ 2,8 и APS ≤ 1,0, като нито един от тях не е по-висок от изходното ниво

^б Намалвяване на SES-CD > 50% спрямо изходното ниво в проучването за индукционното лечение (или за пациенти с резултат 4 на SES-CD на изходното ниво в проучването за индукционното лечение, намалвяване от минимум 2 точки спрямо изходното ниво в проучването за индукционното лечение)

^в CDAI < 150

^г Намаляване по CDAI \geq 100 точки спрямо изходното ниво

^д Без прием на кортикостероиди за 90 дни преди седмица 52 и постигане на клинична ремисия. В подгрупата пациенти, които са били на кортикостероиди на изходното ниво на индукционното лечение, 38% (N=63) в групата на упадацитиниб 15 mg, 38% (N=63) в групата на упадацитиниб 30 mg и 5% (N=61) в групата на плацебо не са приемали кортикостероиди за 90 дни преди седмица 52 и са в клинична ремисия

^е Дефинира се като постигане на клинична ремисия на седмица 52 при пациенти, постигнали клинична ремисия при влизане в проучването на поддържащото лечение

^ж SES-CD \leq 4 и намаление с минимум 2 точки спрямо изходното ниво и отсъствие на субскор > 1 при всяка отделна променлива

^з Субскор 0 по SES-CD за язвена повърхност при пациенти със субскор \geq 1 по SES-CD за язвена повърхност на изходното ниво

^и Клинична ремисия и ендоскопска ремисия

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор по SF/APS от индукционното лечение с упадацитиниб на 12-та седмица при CD-1 и CD-2 (122 пациенти), са получавали упадацитиниб 30 mg веднъж дневно за допълнителни 12 седмици. 53% от тези пациенти са постигнали клиничен отговор на седмица 24. От пациентите, които са отговорили на удължения период на лечение и са продължили да получават поддържащо лечение с упадацитиниб 30 mg, 25% са постигнали клинична ремисия и 22% са постигнали ендоскопски отговор на 52-та седмица.

Ендоскопска оценка

В CD-3 значително по-голям процент от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg, са постигнали копървична крайна точка на ендоскопски отговор на седмица 52 в сравнение с плацебо (Таблица 17). В допълнение към ендоскопските крайни точки, описани в таблица 17, по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg (съответно 11% и 21 %) в сравнение с плацебо (3%), са постигнали SES-CD 0-2 на седмица 52. Ендоскопска ремисия без кортикостероиди при пациенти, които са приемали стероиди на изходно ниво, е постигната при по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg и 30 mg (съответно 17% и 25%) в сравнение с плацебо (3%) на седмица 52.

Отзвучаване на извънчревните симптоми

Отзвучаване на извънчревните симптоми се наблюдава при по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 15 mg (25%), и значително по-голяма част от пациентите, лекувани с упадацитиниб 30 mg (36%) в сравнение с плацебо (15%) на седмица 52.

Спасителна терапия

В CD-3 пациентите, които са показали недостатъчен отговор или загуба на отговор по време на поддържащото лечение, са отговаряли на условията за спасителна терапия с упадацитиниб 30 mg. От пациентите, които са рандомизирани в групата на упадацитиниб 15 mg и са получили спасителна терапия с упадацитиниб 30 mg за поне 12 седмици, 84% (76/90) са постигнали клиничен отговор по SF/APS, а 48% (43/90) са постигнали клинична ремисия 12 седмици след започване на спасителна терапия.

Резултати по отношение на качеството на живот, свързано със здравето (Health-related quality of life outcomes, HRQOL)

Пациентите, лекувани с упадацитиниб, са постигнали по-голямо подобрене по отношение на HRQOL, измерено чрез общия скор по IBDQ в сравнение с плацебо. Наблюдавани са подобрения в скоровете за всичките 4 домейна: системни симптоми (включително умора) и чревни симптоми

(включително коремна болка и спешни позиви за дефекация, както и в социален и емоционален аспект. Промените спрямо изходно ниво в общия скор по IBDQ на седмица 12 с упадацитиниб 45 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо са съответно 46,0 и 21,6 при CD-1 и 46,3 и 24,4 в CD-2. Промените в общия скор по IBDQ на седмица 52 спрямо изходното ниво са 59,3, 64,5 и 46,4 при пациенти, лекувани съответно с упадацитиниб 15 mg, 30 mg веднъж дневно и плацебо.

Педиатрична популация

Общо 344 юноши на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък атопичен дерматит са рандомизирани в трите проучвания фаза 3 да получават 15 mg (N = 114) или 30 mg (N = 114) упадацитиниб или съответстващо плацебо (N = 116), като монотерапия или в комбинация с локални кортикостероиди. Ефикасността е консистентна при юноши и възрастни. Профилът на безопасност при юноши по принцип е сходен с този при възрастни, с дозозависими повишения на честотата на някои нежелани събития, включително неутропения и херпес зостер. И при двете дози честотата на неутропения е леко повишена при юноши в сравнение с възрастни. Честотата на херпес зостер при юноши при доза 30 mg е сравнима с тази при възрастни. Безопасността и ефикасността на дозата 30 mg при юноши все още се изследват.

Таблица 18 Резултати за ефикасност на упадацитиниб при юноши на седмица 16

Проучване	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Брой рандомизирани участници юноши	40	42	36	33	40	39
% респондери (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS за най-лош сърбеж ^b (подобрене \geq 4- точки)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
<p>Съкращения: UPA = упадацитиниб (RINVOQ); PBO = плацебо Участниците, при които е използвана спасителна терапия или такива с липсващи данни са отчетени като нереспондери. ^a Въз основа на броя на рандомизираните участници ^b Респондер се дефинира като пациент с vIGA-AD 0 или 1 („чист“ или „почти чист“) с намаление от \geq 2 точки по ординална скала от 0 до 4 ^b Показаните резултати са в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с оценка на сърбежа по NRS за най-лош сърбеж \geq 4 на изходното ниво)</p>						

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с RINVOQ в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хроничен идиопатичен артрит (включително ревматоиден артрит, псориаичен артрит, спондилоартрит и ювенилен идиопатичен артрит), атопичен дерматит, улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозициите на упадацитиниб в плазмата са пропорционални на дозата в терапевтичния дозов диапазон. Плазмена концентрация в стационарно състояние се постига в рамките на 4 дни, с минимално кумулиране, след многократно прилагане веднъж дневно.

Абсорбция

След перорално приложение на упадацитиниб с удължено освобождаване, активното вещество се абсорбира с медиана на T_{max} от 2 до 4 часа. Едновременното приложение на упадацитиниб с храна с високо съдържание на мазнини няма клинично значим ефект върху експозицията на упадацитиниб (повишени AUC с 29% и C_{max} с 39% до 60%). В клинични проучвания упадацитиниб е прилаган без съобразяване с приема на храна (вж. точка 4.2). *In vitro* упадацитиниб е субстрат на ефлуксните транспортери P-gp и BCRP.

Разпределение

Упадацитиниб се свързва 52% с плазмените протеини. Упадацитиниб се разпределя по подобен начин между плазмата и клетъчните компоненти на кръвта, както се вижда от съотношението кръв/плазма, което е равно на 1,0.

Биотрансформация

Метаболизмът на упадацитиниб се медуира от CYP3A4, с възможно минимално участие на CYP2D6. Фармакологичната активност на упадацитиниб се приписва на основната молекула. В проучване при хора с изотопно маркирано вещество, непромененият упадацитиниб е отговорен за 79% от общата радиоактивност в плазмата, докато основният метаболит (продукт на монооксидиране, последвано от глюкурониране) е отговорен за 13% от общата плазмена радиоактивност. Активни метаболити на упадацитиниб не са идентифицирани.

Елиминиране

След прилагане на единична доза [^{14}C]-упадацитиниб разтвор с незабавно освобождаване, упадацитиниб се елиминира предимно като непроменено основно вещество в урината (24%) и фекалиите (38%). Приблизително 34% от дозата упадацитиниб се екскретира под формата на метаболити. Средният терминален елиминационен полуживот на упадацитиниб варира от 9 до 14 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

AUC на упадацитиниб е 18%, 33% и 44% по-висока при лица съответно с лека степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация от 60 до 89 ml/min/1,73 m²), умерена степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация от 30 до 59 ml/min/1,73 m²) и тежка степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация от 15 до 29 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция. C_{max} на упадацитиниб е сходна при лица с нормална и нарушена бъбречна функция. Леката или умерена степен на бъбречно увреждане нямат клинично значим ефект върху експозицията на упадацитиниб след схеми на прилагане с 15 mg или 30 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Лека (Child-Pugh A) и умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане нямат клинично значим ефект върху експозицията на упадацитиниб. AUC на упадацитиниб е 28% и 24% по-висока

при лица съответно с леко и умерено чернодробното увреждане, в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. C_{max} на упадацитиниб остава непроменена при лица с лека степен на чернодробно увреждане и е 43% по-висока при лица с умерена степен на чернодробно увреждане, в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Упадацитиниб не е проучван при пациенти с тежка (Child-Pugh C) степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на упадацитиниб все още не е оценена при педиатрични пациенти с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, аксиален спондилоартрит, улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на упадацитиниб и концентрациите в стационарно състояние са сходни при възрастни и юноши на възраст от 12 до 17 години с атопичен дерматит. Дозировката при пациенти в юношеска възраст с тегло 30 kg до < 40 kg е определена с използване на популационно фармакокинетично моделиране и симулация.

Фармакокинетиката на упадацитиниб при педиатрични пациенти (на възраст < 12 години) с атопичен дерматит не е установена.

Други присъщи фактори

Възрастта, полът, телесното тегло, расата и етническият произход не оказват клинично значим ефект върху експозицията на упадацитиниб. Фармакокинетиката на упадацитиниб е консистентна между пациенти с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, аксиален спондилоартрит, атопичен дерматит, улцерозен колит и болест на Crohn.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност.

Упадацитиниб, при експозиции приблизително 4 и 10 пъти над клиничната доза от 15 mg, 2 и 5 пъти над клиничната доза от 30 mg (на базата на AUC) и 1,7 и 4 пъти над клиничната доза от 45 mg съответно при мъжки и женски плъхове Sprague-Dawley, не е канцерогенен въз основа на 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове Sprague-Dawley. Упадацитиниб не е канцерогенен в 26-седмично проучване за канцерогенност при CByB6F1-Tg(HRAS)^{2Jic} трансгенни мишки.

Упадацитиниб не е мутагенен или генотоксичен на базата на резултатите от *in vitro* и *in vivo* тестове за генни мутации и хромозомни аберации.

Упадацитиниб не оказва ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове при експозиции приблизително до 17 и 34 пъти максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 45 mg при съответно мъжките и женските животни въз основа на AUC в проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие. Дозозависима повишена честота на фетална резорбция в това проучване за фертилитета при плъхове, свързана с постимплантационна загуба, се отдават на ефектите върху развитието/тератогенните ефекти на упадацитиниб. Не са наблюдавани нежелани реакции при експозиция под клиничната (въз основа на AUC). Постимплантационни загуби са наблюдавани при експозиция 9 пъти клиничната експозиция при MRHD 45 mg (въз основа на AUC).

При проучвания при животни за ембриофеталното развитие, упадацитиниб е тератогенен както при плъхове, така и при зайци. Упадацитиниб води до повишена честота на скелетните малформации при плъхове при 1,6, 0,8 и 0,6 пъти клиничната експозиция (въз основа на AUC) при доза съответно

15 mg, 30 и 45 mg (MRHD). При зайци е наблюдавана повишена честота на проява на сърдечносъдови малформации при 15, 7,6 и 6 пъти над клиничната експозиция при доза съответно 15, 30 и 45 mg (въз основа на AUC).

След приложение на упадацитиниб при плъхове в период на лактация, концентрациите на упадацитиниб в млякото с течение на времето обикновено са паралелни на тези в плазмата, с приблизително 30-кратно по-висока експозиция в млякото спрямо майчината плазма. Приблизително 97% от свързания с упадацитиниб материал в млякото е основната молекула, упадацитиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Манитол
Винена киселина
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, черен (E172) (само за 15 mg таблетки)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172) (само за 45 mg таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

Таблетки с удължено освобождаване в блистери: 2 години
Таблетки с удължено освобождаване в бутилки: 3 години

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

Таблетки с удължено освобождаване в блистери: 2 години
Таблетки с удължено освобождаване в бутилки: 3 години

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналния блистер или бутилка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

Поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуороетилен - алуминиеви календарни блистери в опаковки, съдържащи 28 или 98 таблетки с удължено освобождаване, или групови опаковки, съдържащи 84 (3 опаковки по 28) таблетки с удължено освобождаване.

HDPE бутилки със сушител и полипропиленова капачка в картонена опаковка, съдържаща 30 таблетки с удължено освобождаване.

Видове опаковки: 1 бутилка (30 таблетки с удължено освобождаване) или 3 бутилки (90 таблетки с удължено освобождаване).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

Календарни блистери от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуороетилен – алуминий в опаковки, съдържащи 28 или 98 таблетки с удължено освобождаване.

Бутилки от HDPE със сушител и полипропиленова капачка в картонена опаковка, съдържащи 30 таблетки с удължено освобождаване.

Видове опаковки: 1 бутилка (30 таблетки с удължено освобождаване) или 3 бутилки (90 таблетки с удължено освобождаване).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

Календарни блистери от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуороетилен – алуминий в опаковки, съдържащи 28 таблетки с удължено освобождаване.

Бутилки от HDPE със сушител и полипропиленова капачка в картонена опаковка, съдържащи 28 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

и

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
НИДЕРЛАНДИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на RINVOQ на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Целта на програмата е да повиши информираността на медицинските специалисти и пациентите относно рисковете от сериозни и опортюнистични инфекции, включително ТБ, херпес зостер, малформация на плода (риск за бременността), МАСЕ, ВТЕ и злокачествено заболяване, както и начините за овладяване на тези рискове.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която RINVOQ има разрешение за употреба, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват, отпускат или използват RINVOQ, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен комплект от материали:

Обучителните материали за лекари трябва да включват:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- Карта на пациента

Ръководството за медицински специалисти съдържа следните ключови елементи:

- Общ въвеждащ текст, че брошурата за медицински специалисти съдържа важна информация, която да подпомогне комуникацията с пациентите при предписването на упадацитиниб. Брошурата информира и за стъпките, които могат да бъдат предприети за намаляване на риска за пациента по отношение на ключови аспекти на безопасността при прием на упадацитиниб.
- Текстове относно показанията и дозировката, за да се подчертае при кои пациенти трябва да се използва упадацитиниб.
- Употреба при пациенти на възраст на и над 65 години
 - Текст, който да подчертае рисковете при тези пациенти и употребата на доза 15 mg.
- Текст за медицинските специалисти, чрез който те да информират пациентите относно важноста на картата на пациента
- *Риск от сериозни и опортюнистични инфекции, включително ТБ*
 - Текст относно риска от инфекции по време на лечение с упадацитиниб
 - Текст относно повишения риск от сериозни инфекции при пациенти на възраст на и над 65 години
 - Подробна информация за това как да се намали рискът от инфекции чрез конкретни клинични мерки (кои лабораторни параметри трябва да се използват за започване на упадацитиниб, скрининг за туберкулоза (ТБ), имунизирание на пациентите съгласно националния имунизационен календар и прекъсване на упадацитиниб при развитие на инфекция)
 - Текст относно противопоказание при пациенти с активна ТБ и обмисляне на противотуберкулозно лечение при пациенти с латентна ТБ
 - Текст за избягване употребата на живи ваксини (т.е. Zostavax) преди и по време на лечението с упадацитиниб
 - Подробна информация относно признаците/симптомите на инфекция, за които пациентите трябва да внимават, така че да могат бързо да потърсят медицинска помощ
- *Риск от херпес зостер*
 - Текст относно риска от херпес зостер по време на лечението с упадацитиниб

- Подробна информация относно признаците/симптомите на инфекция, които пациентите трябва да имат предвид, така че да могат бързо да потърсят медицинска помощ
- *Риск от малформация на плода*
 - Текст относно тератогенността на упадацитиниб при животни
 - Подробна информация как да се намали рискът от експозиция по време на бременност при пациентки с детероден потенциал въз основа на следното: упадацитиниб е противопоказан по време на бременност; пациентки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 седмици след последната доза упадацитиниб; пациентите трябва да бъдат съветвани да информират незабавно своя лекар, ако смятат, че биха могли да са бременни или ако се потвърди бременност
- *Риск от големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ)*
 - При пациенти с висок риск от МАСЕ упадацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери за това, кой би могъл да е с висок риск.
 - Текст относно риска от хиперлипидемия по време на лечението с упадацитиниб
 - Подробна информация относно мониторирането на нивата на липидите и овладяването на повишените нива на липидите съгласно клиничните ръководства
- *Риск от венозна тромбоемболия (VTE)*
 - Примери за рисковите фактори, които биха могли да изложат пациента на по-висок риск от събитие на венозна тромбоемболия (VTE) и при които е необходимо внимание при използване на упадацитиниб.
 - Употреба с повишено внимание при пациенти с висок риск по време на лечение с упадацитиниб.
 - Текст, информиращ, че на пациентите трябва да се извършва периодична преценка за промени в рисковете за VTE.
 - Текст относно необходимостта от спиране на упадацитиниб, оценка и подходящо лечение на VTE, ако се развият клинични характеристики на дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия.
- *Риск от злокачествено заболяване*
 - При пациенти с висок риск за злокачествено заболяване, упадацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение, с примери за това, кой би могъл да е с висок риск.
 - Напомняне за нуждата от периодичен дерматологичен преглед при пациентите.
- *Риск от гастроинтестинална перфорация*
 - Упадацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от гастроинтестинална перфорация, с примери за тези пациенти, които може да са изложени на риск.
 - Напомняне, че пациенти с новопоявили се абдоминални признаци и симптоми трябва незабавно да бъдат оценени за ранно идентифициране на дивертикулит или гастроинтестинална перфорация.

Информация за употребата на упадацитиниб при умерен до тежък АД

Дозата 30 mg упадацитиниб при атопичен дерматит

- Текст относно дозозависимо повишение на сериозните инфекции и херпес зостер при упадацитиниб.
- Текст относно дозозависимо повишение на честотата на NMSC и злокачествени заболявания.
- Текст относно дозозависими повишения на плазмените липиди при упадацитиниб.

- Текст относно това, че дозата 30 mg не се препоръчва при определени популации (пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти, които приемат мощни СУРЗА4 инхибитори).
- Текст, който да подчертае, това че трябва да се използва най-ниската ефективна доза за лечение.

Употреба на упадацитиниб при юноши на възраст на и над 12 години

- Текст относно това, че трябва да се имат предвид живите, атенюирани ваксини (т.е. варицела, морбили, паротит и рубеола (MMR), БЦЖ), които се използват при юношите в зависимост от локалните указания. Текст, че тези ваксини не трябва да бъдат прилагани непосредствено преди или по време на лечение с упадацитиниб.
- Текст напомнящ на юношите за потенциалния риск от бременност и за подходящата употреба на ефективна контрацепция.
- Текст, информиращ пациентка в юношеска възраст, че ако не е имала менархе, трябва да уведоми родител или болногледач при появата му.

Информация за употребата на упадацитиниб при умерена до тежка активна форма на улцерозен колит или болест на Crohn

- Напомняне за преглед на дозите за индукционно и поддържащо лечение в продуктовата информация.
- Текст относно дозозависимо повишение на честотата на сериозните инфекции и херпес зостер при упадацитиниб.
- Текст относно дозозависимо повишение на честотата на NMSC и злокачествени заболявания.
- Напомняне за дозите за индукционно и поддържащо лечение при определени популации (пациенти, които приемат мощни СУРЗА4 инхибитори и с тежка степен на бъбречно увреждане).
- Текст, който да подчертае, това че трябва да се използва най-ниската ефективна доза за поддържащо лечение.

Ще бъдат включени указания къде да се съобщават НС.

Ще бъдат включени указания как да се осъществява достъп до електронна информация за медицински специалисти, ако е приложимо.

Комплектът от материали с информация за пациента трябва да включва:

- Информационна брошура за пациента
- Карта на пациента
- **Картата на пациента** съдържа следните ключови послания:
 - Данни за контакт с медицинския специалист, предписващ упадацитиниб;
 - Информация, че картата на пациента трябва да се носи от пациентите по всяко време и да се показва на медицинските специалисти, ангажирани в грижите за тях (т.е. лекари, които не предписват упадацитиниб, медицински специалисти от кабинетите за спешна помощ и др.);
 - Описание на признаци/симптоми на инфекции, за които пациентът трябва да е наясно, за да може да потърси помощ от своя медицински специалист:
 - Информация за пациентите и техните медицински специалисти относно риска от употребата на живи ваксини, когато се правят по време на терапия с упадацитиниб; Предоставени са примери за живи ваксини.
 - Информация за пациентите да уведомят своя медицински специалист, ако са боледували от туберкулоза или са имали контакт с болен от туберкулоза.
 - Описание на определени рискове с оглед на осведомеността на пациентите и на медицинските специалисти, ангажирани в грижите за тях, включително:

- Риск от сърдечно заболяване:
 - Описание на признаците/симптомите на сърдечно заболяване, за които пациентът трябва да е наясно, за да може да потърси помощ от своя медицински специалист
 - Напомняне да се използва контрацепция и че упадациниб е противопоказан по време на бременност, както и да уведомяват своите медицински специалисти, ако забременеят, докато приемат упадациниб.
 - Описание на признаците/симптомите на дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия, които пациентът трябва да знае, за да може да потърси помощ от медицински специалист
 - Напомняне за риска от рак. Напомняне по отношение на рака на кожата, че трябва да информират лекаря си, ако забележат ново образувание по кожата.
 - Риск от пробив на червата – описание на признаците/симптомите, за които пациентът трябва да знае, за да може да потърси помощ от медицински специалист.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери (самостоятелна картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinvoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 84 таблетки в груповая опаковка (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая опаковка: 84 (3 опаковки по 28) таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Междинна картонена опаковка за 84 таблетки в груповая опаковка (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване
Част от груповая опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 98 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна картонена опаковка за 49 таблетки (за опаковката с 98 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на бутилката (опаковка с 30 и 90 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

Не гълтайте сушителя.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

Не гълтайте сушителя.

Важно! Отвори!

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери (самостоятелна картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinvoq 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка за 98 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqo 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна картонена опаковка за 49 таблетки (за опаковката с 98 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

49 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пон Вт Ср Чет Пет Съб Нед

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на бутилката (опаковка с 30 и 90 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла. Не гълтайте сушителя.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ, посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

Не гълтайте сушителя.

Важно! Отвори!

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (лого)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за блистери/бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 45 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

Не гълтайте сушителя.

QR код, който ще бъде включен

За повече информация и съдействие относно приема на RINVOQ посетете www.rinvoq.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rinqoq 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пн Вт Ср Чт Пт Сб Нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване
упадацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 45 mg упадацитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетката. Да се гълта цяла.

Не гълтайте сушителя.

Важно! Отвори!

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване
RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване
RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

упадацитиниб (upadacitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява RINVOQ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RINVOQ
3. Как да приемате RINVOQ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RINVOQ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RINVOQ и за какво се използва

RINVOQ съдържа активното вещество упадацитиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназата. Като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, RINVOQ намалява възпалението при следните заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит
 - Нерентгенографски аксиален спондилоартрит
 - Анкилозиращ спондилит (AS, рентгенографски аксиален спондилоартрит)
- Атопичен дерматит
- Улцерозен колит
- Болест на Крон

Ревматоиден артрит

RINVOQ се използва за лечение на възрастни с ревматоиден артрит. Ревматоидният артрит е заболяване, което причинява възпаление на ставите. Ако имате умерен до тежък активен ревматоиден артрит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства, едно от които обикновено ще бъде метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан

RINVOQ самостоятелно или в комбинация с метотрексат, за лечение на Вашия ревматоиден артрит.

RINVOQ може да помогне за намаляване на болката, сковаността и подуването на Вашите стави, да намали умората и да забави увреждането на костите и хрущялите в ставите Ви. Тези ефекти могат да облекчат обичайните Ви ежедневни дейности и така да подобрят Вашето качество на живот.

Псориатичен артрит

RINVOQ се използва за лечение на възрастни с псориатичен артрит. Псориатичният артрит е заболяване, което причинява възпаление на ставите и псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан RINVOQ самостоятелно или в комбинация с метотрексат за лечение на псориатичния артрит.

RINVOQ може да помогне за намаляване на болката, сковаността и подуването във и около ставите, болката и сковаността в гръбначния стълб, псориатичния кожен обрив и умората и може да забави увреждането на костите и хрущяла в ставите. Тези ефекти могат да облекчат обичайните Ви ежедневни дейности и по този начин да подобрят Вашето качество на живот.

Аксиален спондилоартрит (нерентгенографски аксиален спондилоартрит и анкилозиращ спондилит)

RINVOQ се използва за лечение на възрастни с аксиален спондилоартрит. Аксиалният спондилоартрит е заболяване, което главно предизвиква възпаление на гръбначния стълб. Ако имате активен аксиален спондилоартрит, може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан RINVOQ за лечение на аксиалния спондилоартрит.

RINVOQ може да помогне за намаляване на болката в гърба, сковаността и възпалението на гръбначния стълб. Тези ефекти могат да облекчат обичайните Ви ежедневни дейности и по този начин да подобрят Вашето качество на живот.

Атопичен дерматит

RINVOQ се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с умерен до тежък атопичен дерматит, познат също като атопична екзема. RINVOQ може да се използва едновременно с лекарствата за екзема, които прилагате върху кожата, или може да се използва самостоятелно.

Приемът на RINVOQ може да подобри състоянието на Вашата кожа и да намали сърбежа и обострянятия. RINVOQ може да помогне за намаляване на симптомите на болка, тревожност и депресия, които хората с атопичен дерматит може да изпитват. RINVOQ може също да помогне при нарушение на съня и да подобри качеството на живот като цяло.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. RINVOQ се използва за лечение на възрастни с улцерозен колит, които не са постигнали достатъчно добър отговор или са имали непоносимост към предходно лечение.

RINVOQ може да помогне за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, включително кървави изпражнения, болки в корема, както и на спешните позиви и броя на посещенията на тоалетната. Тези ефекти могат да позволят да извършвате нормалните си ежедневни дейности и да намалят умората.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване, което може да засегне всяка част от храносмилателната система, но най-често засяга червата. RINVOQ се използва за лечение на възрастни с болест на Крон, които не са се повлияли достатъчно добре или са имали непоносимост към предходно лечение.

RINVOQ може да помогне за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, включително спешните позиви и броя на посещенията на тоалетната, болките в корема и възпалението на чревната лигавица. Тези ефекти могат да позволят да извършвате нормалните си ежедневни дейности и да намалят умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RINVOQ

Не приемайте RINVOQ

- ако сте алергични към упадацитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате тежка инфекция (например пневмония или бактериална инфекция на кожата)
- ако имате активна туберкулоза (ТБ)
- ако имате тежки чернодробни проблеми
- ако сте бременна (вижте точка „Бременност, кърмене и контрацепция“)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете и по време на лечението с RINVOQ, ако:

- имате инфекция или ако често имате инфекции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като висока температура, рани, чувствате се по-уморени от обикновено или имате проблеми със зъбите, тъй като това могат да са признаци на инфекция. RINVOQ може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуваща инфекция, или да увеличи вероятността да получите нова инфекция. Ако имате диабет или сте на възраст на или над 65 години, може да имате повишен риск от развитие на инфекции
- сте имали туберкулоза или сте били в близък контакт с болен от туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза, преди да започнете лечение с RINVOQ и може да Ви изследва повторно по време на лечението
- сте имали инфекция с херпес зостер, защото RINVOQ може да активира болестта отново. Уведомете Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури, тъй като това може да са признаци на херпес зостер
- някога сте имали хепатит В или С
- наскоро сте правили или планирате да направите ваксинация (имунизация) - тъй като живите ваксини не се препоръчват, докато приемате RINVOQ
- имате или в миналото сте имали рак, пушите или преди сте били пушач, защото Вашият лекар ще обсъди с Вас дали RINVOQ е подходящ за Вас
- наблюдаван е немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи RINVOQ. Вашият лекар може да Ви препоръча редовни дерматологични прегледи, докато приемате RINVOQ. Ако се появят нови образувания по кожата по време на или след лечение, или ако съществуващи образувания по кожата променят външния си вид, уведомете Вашия лекар
- имате или сте имали проблеми със сърцето, защото Вашият лекар ще обсъди с Вас дали RINVOQ е подходящ за Вас
- черният Ви дроб не функционира толкова добре, колкото би трябвало
- преди сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или на белите дробове (белодробна емболия) или имате повишен риск за развитие на това (например: ако сте имали скорошна голяма хирургична операция, ако използвате хормонални контрацептиви\хормонозаместителна терапия, ако при Вас или Ваш близък роднина е

установено нарушение на кръвосъсирването). Вашият лекар ще обсъди с Вас дали RINVOQ е подходящ за Вас. Уведомете Вашия лекар, ако получите внезапен недостиг на въздух или затруднено дишане, болка в гърдите или болка в горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката, тъй като това може да са признаци на наличие на кръвни съсиреци във вените

- имате бъбречни проблеми
- имате необяснима болка в корема, имате или сте имали дивертикулит (болезнено възпаление на малки „джобчета“ на лигавицата на червото) или язви на стомаха или червата, или приемате нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, незабавно кажете на лекар:

- симптоми като обрив (копривна треска), проблем с дишането или подуване на устните, езика или гърлото, Вие може да имате алергична реакция. Някои хора, приемащи RINVOQ, са имали сериозни алергични реакции. Ако имате някой от тези симптоми по време на лечение с RINVOQ, прекратете приема на RINVOQ и незабавно потърсете спешна медицинска помощ.
- силна болка в корема, особено придружена от повишена температура, гадене и повръщане.

Кръвни изследвания

Ще са Ви необходими кръвни изследвания, преди да започнете да приемате RINVOQ или докато го приемате. Това се прави, за да се провери дали имате нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения или лимфопения), високи нива на мазнини в кръвта (холестерол) или високи нива на чернодробните ензими. Тези изследвания са необходими, за да се провери дали лечението с RINVOQ предизвиква проблеми.

Старческа възраст

Има по-висока честота на инфекции при пациенти на възраст на и над 65 години. Уведомете Вашия лекар веднага след като забележите каквито и да е признаци или симптоми на инфекция.

Пациенти на възраст на и над 65 години може да са с повишен риск от инфекции, проблеми със сърцето, включително сърдечен удар, и някои видове рак. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали RINVOQ е подходящ за Вас.

Деца и юноши

RINVOQ не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години или юноши с тегло под 30 kg с atopичен дерматит. Причината за това е, че той не е проучван при тези пациенти.

RINVOQ не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години с ревматоиден артрит, псориазисен артрит, аксиален спондилоартрит (нерентгенографски аксиален спондилоартрит и анкилозиращ спондилит), улцерозен колит или болест на Крон. Причината за това е, че той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и RINVOQ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се прави, защото някои лекарства могат да намалят ефективността на RINVOQ или да увеличат риска да получите нежелани реакции. Много е важно да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- лекарства за лечение на гъбични инфекции (като например итраконазол, позаконазол или вориконазол)
- лекарства за лечение на бактериални инфекции (като например кларитромицин)
- лекарства за лечение на синдрома на Кушинг (като например кетоконазол)
- лекарства за лечение на туберкулоза (като например рифампицин)
- лекарства за лечение на припадъци или пристъпи (като например фенитоин)

- лекарства, които влияят на имунната Ви система (като например азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус)
- лекарства, които могат да увеличат риска от стомашно-чревна перфорация или дивертикулит, като нестероидни противовъзпалителни лекарства (обикновено използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни заболявания на мускулите или ставите) и/или опиоиди (използвани за лечение на силна болка), и/или кортикостероиди (обикновено използвани за лечение на възпалителни заболявания)
- лекарства за лечение на диабет или ако имате диабет. Вашият лекар ще реши дали имате нужда от по-малко от противодиабетното лекарство, докато приемате упадацитиниб.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете RINVOQ.

Бременност, кърмене и контрацепция

Бременност

RINVOQ не трябва да се приема по време на бременност.

Кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство. Не трябва да приемате RINVOQ, докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще приемате RINVOQ. Не трябва да правите и двете.

Контрацепция

Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да не забременеете, докато приемате RINVOQ и най-малко 4 седмици след последната доза RINVOQ. Ако забременеете през това време, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар.

Ако детето Ви е получило своя първи менструален цикъл, докато приема RINVOQ, трябва да информирате лекуващия лекар.

Шофиране и работа с машини

Ако почувствате замаяност или световъртеж (вертиго), докато приемате RINVOQ, не шофирайте и не работете с машини, докато симптомите не отзвучат.

3. Как да приемате RINVOQ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Ако имате ревматоиден артрит, псориазичен артрит или аксиален спондилоартрит (нерентгенографски аксиален спондилоартрит и анкилозиращ спондилит)

Препоръчителната доза е една таблетка от 15 mg веднъж дневно.

Ако имате атопичен дерматит

Възрастни:

Препоръчителната доза е 15 mg или 30 mg, както е предписано от Вашия лекар, под формата на една таблетка веднъж дневно.

Вашият лекар може да повиши или понижи Вашата доза в зависимост от това колко добре действа лекарството.

Старческа възраст:

Ако сте на възраст 65 години или повече, препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно.

Юноши (на възраст от 12 до 17 години) с тегло най-малко 30 kg:

Препоръчителната доза е една таблетка 15 mg веднъж дневно.

Ако имате улцерозен колит

Препоръчителната доза е една таблетка от 45 mg веднъж дневно в продължение на 8 седмици. Вашият лекар може да реши да удължи приема на първоначалната доза от 45 mg за още 8 седмици (общо 16 седмици). Това ще бъде последвано от една таблетка от 15 mg или една таблетка от 30 mg веднъж дневно за Вашето дългосрочно лечение. Вашият лекар може да увеличи или намали Вашата доза в зависимост от Вашия отговор към лекарството.

Старческа възраст:

Ако сте на възраст на и над 65 години, препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно за Вашето дългосрочно лечение.

Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако имате проблеми с бъбреците или са Ви предписани някои други лекарства.

Ако имате болест на Крон

Препоръчителната доза е една таблетка от 45 mg веднъж дневно в продължение на 12 седмици. Това ще бъде последвано от една таблетка от 15 mg или една таблетка от 30 mg веднъж дневно за Вашето дългосрочно лечение. Вашият лекар може да увеличи или намали дозата в зависимост от Вашия отговор към лекарството.

Старческа възраст:

Ако сте на възраст 65 или повече години, препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно за Вашето дългосрочно лечение.

Вашият лекар може да намали дозата, ако имате проблеми с бъбреците или са Ви предписани определени други лекарства.

Как да приемате

- Глътнете таблетката цяла с вода. Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разчупвайте таблетката преди да я глътнете, тъй като това може да промени количеството лекарство, което попада в организма Ви.
- За да Ви е по-лесно да не забравяте да приемате RINVOQ, приемайте го по едно и също време всеки ден.
- Можете да приемате таблетките със или без храна.
- **Не гълтайте сушителя.**
- Избягвайте храни или напитки, съдържащи грейпфрут, докато приемате (или се лекувате с) RINVOQ, тъй като те могат да засилят вероятността за получаване на нежелани реакции чрез увеличаване на количеството на лекарството в организма Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза RINVOQ

Ако сте приели повече от необходимата доза RINVOQ, свържете се с Вашия лекар. Възможно е да получите някои от нежеланите реакции, изброени в точка 4.

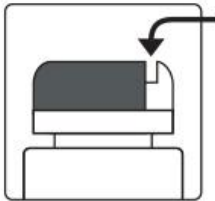
Ако сте пропуснали да приемете RINVOQ

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом се сетите.
- Ако сте пропуснали дозата си и е изминал цял ден, не приемайте пропуснатата доза и вземете само една доза както обикновено на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

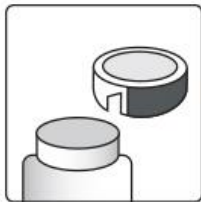
Ако сте спрели приема на RINVOQ

Не спирайте приема на RINVOQ, освен ако Вашият лекар Ви каже да спрете да го приемате.

Как да отворите бутилката



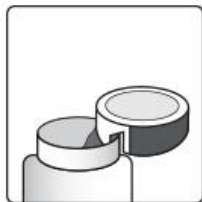
Инструмент за рязане на фолиото -
върху капачката на бутилката



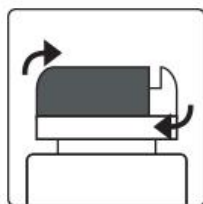
1. Как да пробиете фолиото

1а. Отстранете капачката от бутилката с натискане надолу и докато все още натискате, завъртете капачката обратно на часовниковата стрелка.

1б. Обърнете капачката и поставете режещия инструмент близо до ръба на запечатващото фолио.



2. Натиснете надолу, за да направите дупка във фолиото и движете режещия инструмент около ръба на фолиото, за да продължите да режете фолиото.



3. След като приемете таблетката, поставете обратно капачката и затворете бутилката.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, RINVOQ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар или потърсете медицинска помощ веднага, ако имате признаци на:

- инфекция като например херпес зостер или болезнен кожен обрив с мехури (херпес зостер) – чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекция на белия дроб (пневмония), която може да причини задух, висока температура и кашлица със слуз – чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекция на кръвта (сепсис) – нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- алергични реакции (стягане в гърдите, хрипове, подуване на устните, езика или гърлото, копривна треска) – нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на гърлото и носа
- акне

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- немеланомен рак на кожата
- кашлица
- висока температура
- херпес на устата (херпес симплекс)
- гадене
- повишение на ензим, наречен креатин киназа, което се доказва чрез кръвни изследвания
- нисък брой бели кръвни клетки, което се доказва чрез кръвни изследвания
- повишени нива на холестерол (вид мазнини в кръвта), което се доказва чрез изследвания
- повишени нива на чернодробните ензими, което се доказва чрез кръвни изследвания (признак на чернодробни проблеми)
- наддаване на тегло
- възпаление (подуване) на космените фоликули
- грип (инфлуенца)
- анемия
- коремна болка
- умора (усещане за необичайна отпадналост и слабост)
- главоболие
- копривна треска (уртикария)
- инфекция на пикочните пътища
- обрив
- световъртеж (вертиго)
- замаяност

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- млечница в устата (бели петна в устата)
- повишени нива на триглицериди (вид мазнини) в кръвта, което се доказва чрез изследвания
- дивертикулит (болезнено възпаление на малки джобове в лигавицата на червото)
- стомашно-чревна перфорация (пробив на червата)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RINVOQ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета блистера и върху картонената опаковка след „Годен до:“/“EXP“.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналния блистер или бутилка с плътно затворен капак, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RINVOQ

Активното вещество е упадацитиниб.

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

- Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 15 mg упадацитиниб.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, манитол, винена киселина, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
 - Филмово покритие: поли(винилов алкохол), макрогол, талк, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

- Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 30 mg упадацитиниб.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, манитол, винена киселина, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
 - Филмово покритие: поли(винилов алкохол), макрогол, талк, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172).

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

- Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа упадацитиниб хемихидрат, еквивалентен на 45 mg упадацитиниб.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, манитол, винена киселина, хипромелоза, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
 - Филмово покритие: поли(винилов алкохол), макрогол, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда RINVOQ и какво съдържа опаковката

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване

RINVOQ 15 mg таблетки с удължено освобождаване са лилави, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с отпечатан от едната страна надпис „a15“.

Таблетките се предлагат в блистери или бутилки.

RINVOQ се предлага в опаковки, съдържащи 28 или 98 таблетки с удължено освобождаване, и в групови опаковки с 84 таблетки, съдържащи 3 картонени опаковки, всяка от които съдържа 28 таблетки с удължено освобождаване.

Всеки календарен блистер съдържа 7 таблетки.

RINVOQ се предлага в бутилки със сушител, съдържащи 30 таблетки с удължено освобождаване, като всяка опаковка съдържа 1 бутилка (опаковка с 30 таблетки) или 3 бутилки (опаковка с 90 таблетки).

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване

RINVOQ 30 mg таблетки с удължено освобождаване са червени, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с отпечатан от едната страна надпис „a30“.

Таблетките се предлагат в блистери или бутилки.

RINVOQ се предлага в опаковки, съдържащи 28 или 98 таблетки с удължено освобождаване. Всеки календарен блистер съдържа 7 таблетки.

RINVOQ се предлага в бутилки със сушител, съдържащи 30 таблетки с удължено освобождаване, като всяка опаковка съдържа 1 бутилка (опаковка с 30 таблетки) или 3 бутилки (опаковка с 90 таблетки).

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване

RINVOQ 45 mg таблетки с удължено освобождаване са жълти до пъстри жълти, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с отпечатан от едната страна надпис „a45“.

Таблетките се предлагат в блистери или бутилки.

RINVOQ се предлага в опаковки, съдържащи 28 таблетки с удължено освобождаване. Всеки календарен блистер съдържа 7 таблетки.

RINVOQ се предлага в бутилки със сушител, съдържащи 28 таблетки с удължено освобождаване, като всяка опаковка съдържа 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

Производител

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (Latina)
Италия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна и актуализирана информация за този продукт е достъпна също чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху външната опаковка със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: www.rinvoq.eu.

QR код, който ще бъде включен

За да изслушате или поискате копие на тази листовка в <Брайл>, <едър печат> или <аудио>, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за упадацитиниб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за вертиго от спонтанни съобщения, в повечето случаи включващи близка времева връзка, 18 случая, при които се наблюдава отшумяване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството, и 1 случай, при който се наблюдава възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на същата терапия и потенциален ефект на класа, PRAC счита, че е установена причинно-следствената връзка между упадацитиниб и вертиго. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи упадацитиниб, трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за замаяност от спонтанни съобщения, включващи случаи с близка времева връзка, 59 случая при които се наблюдава отшумяване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството, и 8 случая, при които се наблюдава възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на същата терапия и потенциален ефект на класа, PRAC счита, че е установена причинно-следствената връзка между упадацитиниб и замаяност. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи упадацитиниб, трябва да бъде съответно изменена.

Наличните данни за случаи на туберкулоза, съобщени от клинични изпитвания и спонтанни източници, предполагат, че важен рисков фактор за развитие на туберкулоза е предишна анамнеза за туберкулоза или експозиция на туберкулоза. Поради това се препоръчва промяна на текстовете, включени в допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (Ръководство за медицински специалисти и Карта на пациента), за да се засили предупреждението към медицинските специалисти и пациентите.

След като прегледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за упадацитиниб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) упадацитиниб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.