

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 45 mg upadacitinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Nachové podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a15“ na jedné straně.

### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Červené podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a30“ na jedné straně.

### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Žluté až skvrnitě žluté podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o velikosti 14 × 8 mm s potiskem „a45“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD). Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

#### Psoriatická artritida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

#### Axiální spondylartritida

##### *Neradiografická axiální spondylartritida (nr-ax:SpA)*

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní neradiografické axiální spondylartritidy u dospělých pacientů s objektivními známkami zánětu vyjádřenými elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nálezem na magnetické rezonanci (MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

##### *Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida)*

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu.

#### Atopická dermatitida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

#### Ulcerózní kolitida

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek.

#### Crohnova choroba

Přípravek RINVOQ je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba upadacitinibem má být zahájena lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je upadacitinib indikován, a má probíhat pod jejich dohledem.

## Dávkování

### Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg jednou denně.

U pacientů s axiální spondylartritidou, u kterých nebylo dosaženo klinické odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech.

### Atopická dermatitida

#### *Dospělí*

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně na základě individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu žilní tromboembolie (VTE), významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí na dávku 15 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

#### *Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)*

U dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je doporučená dávka upadacitinibu 15 mg jednou denně.

#### *Současná lokální léčba*

Upadacitinib lze používat s lokálně podávanými kortikosteroidy nebo bez nich.

Na citlivých místech, jako jsou obličej, krk a intertriginózní a genitální oblasti, lze používat lokální inhibitory kalcineurinu.

U pacientů, u kterých se neprojeví žádné známky terapeutického přínosu po 12 týdnech léčby, je nutno zvážit ukončení léčby upadacitinibem.

### Ulcerózní kolitida

#### *Zahájení léčby*

Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů. U pacientů, u kterých není dosaženo dostatečného terapeutického přínosu do 8. týdne, se může pokračovat s léčbou upadacitinibem 45 mg jednou denně dalších 8 týdnů (viz body 4.8 a 5.1). Podávání upadacitinibu musí být ukončeno u všech pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky terapeutického přínosu.

#### *Udržovací léčba*

Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně je vhodná u určitých pacientů, např. pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí nebo vyžadujících 16týdenní zahajovací léčbu, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu při dávce 15 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

U pacientů s odpovědí na léčbu upadacitinibem může být dávka kortikosteroidů snížena a/nebo jejich podávání přerušeno v souladu se standardní péčí.

### Crohnova choroba

#### Zahájení léčby

Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 12 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu po 12týdenním úvodním období, lze zvážit prodloužení úvodní léčby dávkou 30 mg jednou denně po dobu dalších 12 týdnů. U těchto pacientů má být podávání upadacitinibu ukončeno, pokud se po 24 týdnech léčby neprojeví žádné známky terapeutického přínosu.

#### Udržovací léčba

Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta:

- Dávka 15 mg je doporučena u pacientů s vyšším rizikem výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4).
- Dávka 30 mg jednou denně může být vhodná u pacientů s vysokou zátěží způsobenou nemocí, u kterých není vyšší riziko výskytu VTE, MACE a malignit (viz bod 4.4), nebo u pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu při dávce 15 mg jednou denně.
- Pro udržení odpovědi má být použita nejnižší účinná dávka.

U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená udržovací dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.4).

U pacientů s odpovědí na léčbu upadacitinibem může být dávka kortikosteroidů snížena a/nebo jejich podávání přerušeno v souladu se standardní péčí.

### Interakce

Pro pacienty s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol, klarithromycin), je doporučená úvodní dávka 30 mg jednou denně a doporučená udržovací dávka 15 mg jednou denně (viz bod 4.5).

#### Zahájení léčby

Léčba nemá být zahajována u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  buněk/l, celkovým počtem neutrofilů (ANC)  $< 1 \times 10^9$  buněk/l nebo s hladinou hemoglobinu (Hb)  $< 8$  g/dl (viz body 4.4 a 4.8).

#### Přerušování léčby

Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, léčba má být přerušena, dokud není infekce zvládnuta.

Pro zvládnutí laboratorních abnormalit může být nutné přerušování dávkování, jak je popsáno v tabulce 1.

**Tabulka 1 Laboratorní hodnoty a pokyny pro monitorování**

Laboratorní hodnoty	Postup	Pokyny pro monitorování
Celkový počet neutrofilů (ANC)	Pokud je ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> buněk/l, léčba má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ANC vrátí nad tuto hodnotu	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté ne později než 12 týdnů po zahájení léčby. Dále vyhodnoťte v rámci individuální péče o pacienta.
Celkový počet lymfocytů (ALC)	Pokud je ALC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> buněk/l, léčba má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ALC vrátí nad tuto hodnotu	
Hemoglobin (Hb)	Léčba má být přerušena, pokud je Hb < 8 g/dl, a může být znovu zahájena, jakmile se Hb vrátí nad tuto hodnotu	
Jaterní transaminázy	Pokud je podezření na poškození jater vyvolané léky, léčba má být dočasně přerušena	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté podle rutinní péče o pacienta.
Lipidy	Pacienti mají být léčeni podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii	Vyhodnoťte 12 týdnů po zahájení léčby a poté podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii.

Zvláštní skupinyStarší pacienti*Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida*

Údaje u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené.

*Atopická dermatitida*

U atopické dermatitidy se u pacientů ve věku 65 let a starších nedoporučují dávky vyšší než 15 mg jednou denně (viz bod 4.8).

*Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba*

U ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby se pro udržovací léčbu pacientů ve věku 65 let a starších nedoporučují dávky přípravku vyšší než 15 mg jednou denně (viz bod 4.8). Bezpečnost a účinnost upadacitinibu u pacientů ve věku 75 let a starších nebyla dosud stanovena.

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou pro podávání upadacitinibu k dispozici omezené údaje (viz bod 5.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mají upadacitinib užívat se zvýšenou opatrností, jak je popsáno v tabulce 2. Užívání upadacitinibu nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu, a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje.

**Tabulka 2 Doporučená dávka pro těžkou poruchu funkce ledvin<sup>a</sup>**

Terapeutická indikace	Doporučená dávka podávaná jednou denně
Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritida, atopická dermatitida	15 mg
Ulcerózní kolitida, Crohnova choroba	Úvodní dávka: 30 mg
	Udržovací dávka: 15 mg
<sup>a</sup> odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 15 až < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

## *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou (Child-Pugh skóre A) nebo středně těžkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Upadacitinib nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) (viz bod 4.3).

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku RINVOQ u dětí s atopickou dermatitidou mladších 12 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje. K dispozici nejsou žádné údaje o klinické expozici u dospívajících s tělesnou hmotností < 40 kg (viz bod 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku RINVOQ u dětí a dospívajících do 18 let s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek RINVOQ se užívá perorálně jednou denně s jídlem nebo bez jídla a může se užívat kdykoli během dne. Tablety se polykají vcelku a nemají se dělit, drtit ani kousat, aby bylo zajištěno správné podání celé dávky.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo aktivní závažné infekce (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Upadacitinib má být používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby u následujících pacientů:

- ve věku 65 let a starších;
- pacientů s anamnézou kardiovaskulární aterosklerotické nemoci nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci);
- pacientů s rizikovými faktory pro malignitu (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze).

#### Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu MACE, malignit, závažných infekcí a mortality z různých příčin u pacientů ve věku 65 let a starších, jak bylo pozorováno v rozsáhlé randomizované studii tofacitinibu (jiný inhibitor Janusovy kinázy (JAK)), se má upadacitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy léčby.

U pacientů ve věku 65 let a starších existuje při používání upadacitinibu v dávce 30 mg jednou denně zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. V důsledku toho je doporučená dávka pro dlouhodobé používání u této populace pacientů 15 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.8).

#### Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporin, takrolimus a biologické DMARD nebo jiné inhibitory JAK, nebyla v klinických studiích hodnocena a nedoporučuje se, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

## Závažné infekce

U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce. Nejčastější závažné infekce hlášené u upadacitinibu zahrnovaly pneumonii a celulitidu (viz bod 4.8). U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny případy bakteriální meningitidy a sepse. Mezi oportunními infekcemi byly při léčbě upadacitinibem hlášeny tuberkulóza, multidermatomální herpes zoster, orální/jícnová kandidóza a kryptokokóza.

Upadacitinib nemá být podáván pacientům s aktivní závažnou infekcí, včetně lokalizovaných infekcí.

Zvažte rizika a přínosy léčby před zahájením léčby upadacitinibem u pacientů:

- s chronickou nebo opakující se infekcí
- kteří měli tuberkulózu
- s anamnézou závažné nebo oportunní infekce
- kteří pobývali nebo cestovali v oblastech endemické tuberkulózy nebo endemických mykóz nebo
- se stavy, které mohou predisponovat k infekci.

Pacienty je třeba během léčby a po léčbě upadacitinibem pečlivě sledovat s ohledem na vývoj známek a příznaků infekce. Léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Pacient, u kterého se během léčby upadacitinibem objeví nová infekce, má být podroben rychlému a úplnému diagnostickému vyšetření vhodnému pro pacienty s oslabeným imunitním systémem. Je třeba zahájit vhodnou antimikrobiální léčbu, pacient musí být pečlivě sledován a léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud pacient na antimikrobiální léčbu nereaguje. Léčba upadacitinibem může být opětovně zahájena, jakmile bude infekce zvládnuta.

Vyšší výskyt závažných infekcí byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg.

Vzhledem k vyššímu výskytu infekcí u starších osob a v diabetické populaci obecně je třeba při léčbě starších osob a pacientů s diabetem postupovat opatrně. U pacientů ve věku 65 let a starších se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici žádné jiné vhodné alternativy léčby (viz bod 4.2).

## *Tuberkulóza*

Před zahájením léčby upadacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). Upadacitinib nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). U pacientů s dříve neléčenou latentní TBC nebo u pacientů s přítomností rizikových faktorů infekce TBC je zapotřebí zvážit antituberkulózní léčbu ještě před zahájením léčby upadacitinibem.

Při rozhodování o tom, zda je zahájení léčby TBC pro pacienta vhodné, je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou TBC.

Pacienti mají být sledováni, zda se u nich nevyskytují známky a příznaky TBC, a to včetně pacientů, kteří měli před zahájením léčby negativní test na latentní infekci TBC.

## Reaktivace viru

V klinických studiích byla hlášena reaktivace viru, včetně případů reaktivace viru herpes (např. herpes zoster) (viz bod 4.8). Riziko onemocnění herpes zoster se zdá být vyšší u japonských pacientů léčených upadacitinibem. Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být zváženo přerušování léčby upadacitinibem, dokud není epizoda vyřešena.

Před zahájením a během léčby upadacitinibem má být provedeno vyšetření na virovou hepatitidu a má být monitorována reaktivace. Pacienti, kteří měli pozitivní protilátky proti hepatitidě C a přítomnost



RNA viru hepatitidy C, byli z klinických studií vyloučeni. Pacienti, kteří byli pozitivní na povrchový antigen hepatitidy B nebo DNA viru hepatitidy B, byli z klinických studií vyloučeni. Pokud je během podávání upadacitinibu detekována DNA viru hepatitidy B, má být provedena konzultace s jaterním specialistou.

### Očkování

O reakci na očkování živými vakcínami u pacientů užívajících upadacitinib nejsou k dispozici žádné údaje. Podání živých atenuovaných vakcín během léčby upadacitinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje. Před zahájením léčby upadacitinibem je doporučeno, aby byly pacientům poskytnuty veškeré informace o očkováních, včetně profylaktického očkování proti pásovému oparu, v souladu se současnými směrnicemi pro imunizaci (viz informace v bodě 5.1 týkající se inaktivované pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíny (13valentní, adsorbované) a současného použití s upadacitinibem).

### Maligní onemocnění

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, byly hlášeny případy výskytu lymfomu a malignit.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) pozorován vyšší výskyt malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního nádoru (NMSC).

Vyšší výskyt malignit byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg.

U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze) se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

### *Nemelanomové kožní nádory (NMSC)*

U pacientů léčených upadacitinibem byl hlášen výskyt NMSC (viz bod 4.8). Vyšší výskyt NMSC byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik kožního nádoru, se doporučuje pravidelné kožní vyšetření.

### Hematologické abnormality

U  $\leq 1$  % pacientů v klinických studiích (viz bod 4.8) byl hlášen celkový počet neutrofilů (ANC)  $< 1 \times 10^9$  buněk/l, celkový počet lymfocytů (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  buněk/l a hemoglobin  $< 8$  g/dl. U pacientů s ANC  $< 1 \times 10^9$  buněk/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  buněk/l nebo hemoglobinem  $< 8$  g/dl pozorovaných během rutinních vyšetření pacientů (viz bod 4.2) nemá být léčba zahajována nebo má být dočasně přerušena.

### Gastrointestinální perforace

V klinických studiích a z postmarketingových zdrojů byly hlášeny případy divertikulitidy a gastrointestinální perforace (viz bod 4.8).

Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů s rizikem gastrointestinální perforace (např. u pacientů s probíhající divertikulitidou, s divertikulitidou v anamnéze nebo u pacientů užívajících nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), kortikosteroidy nebo opioidy). U pacientů s aktivní

Crohnovou chorobou existuje zvýšené riziko výskytu perforace střeva. Pacienti, u kterých se nově objeví břišní známky a příznaky, mají být okamžitě vyšetřeni z důvodu včasné identifikace divertikulitidy nebo gastrointestinální perforace.

#### Významné nežádoucí kardiovaskulární příhody

V klinických studiích s upadacitinibem byly pozorovány příhody MACE.

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu (IM) bez fatálních následků a mozková příhoda bez fatálních následků.

U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci, a u pacientů s aterosklerotickou kardiovaskulární nemocí v anamnéze nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory v anamnéze se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

#### Lipidy

Léčba upadacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů v závislosti na dávce, včetně celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL) a cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteinů (HDL) (viz bod 4.8). Zvýšení hladiny LDL cholesterolu bylo sníženo na úroveň před léčbou jako odpověď na terapii pomocí statinů, ačkoli důkazy jsou omezené. Účinek zvýšení těchto lipidových parametrů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven (viz v bodu 4.2 pokyny pro monitorování).

#### Zvýšení jaterních transamináz

Léčba upadacitinibem byla ve srovnání s placebem spojena se zvýšeným výskytem zvýšení jaterních enzymů.

Vyhodnoťte na začátku léčby a poté v rámci rutinních vyšetření pacienta. K identifikaci potenciálních případů poškození jater vyvolaných léky je doporučeno urychlené vyšetření příčiny zvýšení jaterních enzymů.

Pokud je během rutinního vyšetření pacienta pozorováno zvýšení hodnoty ALT nebo AST a existuje podezření na poškození jater vyvolané léky, léčba upadacitinibem má být přerušena, dokud tato diagnóza není vyloučena.

#### Žilní tromboembolie

V klinických hodnoceních pro upadacitinib byly pozorovány případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii tofacitinibu (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorován vyšší výskyt VTE v závislosti na dávce, včetně DVT a PE.

U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory pro malignity (viz také bod 4.4 Významné nežádoucí kardiovaskulární příhody a Maligní onemocnění) se má upadacitinib používat, pouze pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby.

U pacientů se známými rizikovými faktory pro VTE kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo rizikových faktorů pro malignity má být upadacitinib podáván se zvýšenou opatrností. Mezi

rizikové faktory pro VTE kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo rizikových faktorů pro malignity jsou zahrnuty výskyt VTE v minulosti, velká operace, kterou pacient podstupuje, imobilizace, použití kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční léčba a hereditární koagulopatie. Pacienti mají být během léčby upadacitinibem pravidelně vyšetřováni, aby bylo možné posoudit změny rizika výskytu VTE. Pacienty se známkami a příznaky VTE okamžitě vyšetřete a u pacientů s podezřením na VTE přerušete léčbu upadacitinibem bez ohledu na výši dávky.

#### Hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, jako jsou anafylaxe a angioedém. Pokud se objeví klinicky významná hypersenzitivní reakce, přerušete používání upadacitinibu a zahajte vhodnou léčbu (viz body 4.3 a 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Možnost ovlivnění farmakokinetiky upadacitinibu jinými léčivými přípravky

Upadacitinib je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Proto mohou být plazmatické expozice upadacitinibu ovlivněny léčivými přípravky, které silně inhibují nebo indukují CYP3A4.

#### *Souběžné podávání s inhibitory CYP3A4*

Expozice upadacitinibu je zvýšena při současném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klarithromycin a grapefruit). V klinické studii vedlo současné podávání upadacitinibu s ketokonazolem k 70% zvýšení  $C_{max}$  upadacitinibu a 75% zvýšení jeho AUC. Upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně má být používán s opatrností u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni silnými inhibitory CYP3A4. Upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně se nedoporučuje používat u pacientů s atopickou dermatitidou, kteří jsou dlouhodobě léčeni silnými inhibitory CYP3A4. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4, je doporučená úvodní dávka 30 mg jednou denně a doporučená udržovací dávka je 15 mg jednou denně (viz bod 4.2). Při dlouhodobém užívání je třeba zvážit alternativy silných inhibitorů CYP3A4. Během léčby upadacitinibem je třeba se vyhnout pokrmům a nápojům obsahujícím grapefruit.

#### *Souběžné podávání s induktory CYP3A4*

Expozice upadacitinibu je snížena při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 (jako jsou rifampicin a fenytoin), což může vést ke sníženému terapeutickému účinku upadacitinibu. V klinické studii vedlo současné podávání upadacitinibu po opakovaných dávkách rifampicinu (silný induktor CYP3A) k přibližně 50% snížení  $C_{max}$  upadacitinibu a 60% snížení jeho AUC. Pokud je upadacitinib podáván současně se silnými induktory CYP3A4, je třeba u pacientů sledovat změny aktivity onemocnění.

Methotrexát a léčivé přípravky ovlivňující pH (např. antacida nebo inhibitory protonové pumpy) nemají žádný vliv na plazmatické expozice upadacitinibu.

#### Možnost ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků upadacitinibem

Opakované podávání denních dávek upadacitinibu 30 mg nebo 45 mg zdravým jedincům mělo omezený účinek na plazmatické expozice midazolamu (citlivý substrát pro CYP3A) (24–26% snížení AUC a  $C_{max}$  midazolamu), což naznačuje, že 30 mg nebo 45 mg upadacitinibu jednou denně má slabý indukční účinek na CYP3A. V klinické studii bylo AUC rosuvastatinu sníženo o 33 % a atorvastatinu o 23 %,  $C_{max}$  rosuvastatinu po opakovaném podání dávky 30 mg upadacitinibu jednou denně zdravým jedincům bylo sníženo o 23 %. Upadacitinib neměl žádný relevantní účinek na  $C_{max}$  atorvastatinu ani na plazmatické expozice orthohydroxyatorvastatinu (hlavní aktivní metabolit atorvastatinu). Opakované podávání denních dávek upadacitinibu 45 mg zdravým jedincům vedlo k omezenému zvýšení AUC dextromethorfanu (citlivý substrát CYP2D6) o 30 % a  $C_{max}$  dextromethorfanu o 35 %, což značí, že

upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně má slabý inhibiční účinek na CYP2D6. U substrátů CYP3A, substrátů CYP2D6, rosuvastatinu nebo atorvastatinu se při současném podávání s upadacitinibem nedoporučuje žádná úprava dávky.

Upadacitinib nemá žádné relevantní účinky na plazmatické expozice ethinylestradiolu, levonorgestrelu, methotrexátu nebo léčivých přípravků, které jsou substráty pro metabolismus prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o používání účinné antikoncepce během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Pediatričtí pacienti ženského pohlaví a/nebo jejich rodiče/opatrovatelé mají být informováni, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, pokud dostanou první menstruaci během užívání upadacitinibu.

##### Těhotenství

Údaje o podávání upadacitinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Upadacitinib byl teratogenní u potkanů a králíků s účinky na kosti u plodů potkanů a na srdce u plodů králíků při expozici *in utero*.

Upadacitinib je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud pacientka během užívání upadacitinibu otěhotní, rodiče mají být informováni o možném riziku pro plod.

##### Kojení

Není známo, zda se upadacitinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování upadacitinibu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit.

Upadacitinib se během kojení nemá podávat. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání upadacitinibu.

##### Fertilita

Účinek upadacitinibu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Upadacitinib nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných klinických studiích zabývajících se revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a axiální spondylartritidou byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 2$  % pacientů v alespoň jedné z indikací s nejvyšší mírou mezi uvedenými indikacemi) upadacitinibu 15 mg infekce horních cest dýchacích (19,5 %), zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi (CPK) (8,6 %), zvýšení alanin

aminotransferázy (4,3 %), bronchitida (3,9 %), nauzea (3,5 %), neutropenie (2,8 %), kašel (2,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (2,2 %) a hypercholesterolemie (2,2 %).

V placebem kontrolovaných klinických studiích zabývajících se atopickou dermatitidou byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 2$  % pacientů) upadacitinibu 15 mg nebo 30 mg infekce horních dýchacích cest (25,4 %), akné (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), bolest hlavy (6,3 %), zvýšení CPK v krvi (5,5 %), kašel (3,2 %), folikulitida (3,2 %), bolest břicha (2,9 %), nauzea (2,7 %), neutropenie (2,3 %), pyrexie (2,1 %) a chřipka (2,1 %).

V placebem kontrolovaných klinických studiích zahajovací a udržovací léčby ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 3$  % pacientů) upadacitinibu 45 mg, 30 mg nebo 15 mg infekce horních cest dýchacích (19,9 %), pyrexie (8,7 %), zvýšení CPK v krvi (7,6 %), anemie (7,4 %), bolest hlavy (6,6 %), akné (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropenie (6,0 %), vyrážka (5,2 %), pneumonie (4,1 %), hypercholesterolemie (4,0 %), bronchitida (3,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (3,9 %), únava (3,9 %), folikulitida (3,6 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) a chřipka (3,2 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil upadacitinibu se při dlouhodobé léčbě u všech indikací obecně podobal bezpečnostnímu profilu v placebem kontrolované fázi.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků vychází ze zkušeností získaných v klinických studiích. Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována pomocí následujícího rozdělení: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). Frekvence v tabulce 3 vycházejí z vyšších četností nežádoucích účinků hlášených u přípravku RINVOQ v klinických studiích zabývajících se revmatickým onemocněním (15 mg), atopickou dermatitidou (15 mg a 30 mg), ulcerózní kolitidou (15 mg, 30 mg a 45 mg) nebo Crohnovou chorobou (15 mg, 30 mg a 45 mg). Pokud byly u jednotlivých indikací pozorovány významné rozdíly v četnosti, jsou uvedeny v poznámkách pod tabulkou.

**Tabulka 3 Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích (IHCD) <sup>a</sup>	Bronchitida <sup>a,b</sup> Herpes zoster <sup>a</sup> Herpes simplex <sup>a</sup> Folikulitida Chřipka Infekce močových cest Pneumonie <sup>a,h</sup>	Orální kandidóza Divertikulitida Sepse
Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nemelanomový kožní nádor <sup>f</sup>	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie <sup>a</sup> Neutropenie <sup>a</sup> Lymfopenie	
Poruchy imunitního systému		Kopřivka <sup>c,g</sup>	Závažné hypersenzitivní reakce <sup>a,e</sup>
Poruchy metabolismu a výživy		Hypercholesterolemie <sup>a,b</sup> Hyperlipidemie <sup>a,b</sup>	Hypertriglyceridemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	

Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha <sup>a,d</sup> Nauzea	Gastrointestinální perforace <sup>i</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné <sup>a,c,d,g</sup>	Vyrážka <sup>a</sup>	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Pyrexie	
Vyšetření		Zvýšení CPK v krvi Zvýšení ALT <sup>b</sup> Zvýšení AST <sup>b</sup> Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>g</sup>	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy <sup>a</sup>	
<p><sup>a</sup> Prezentováno jako seskupený pojem.</p> <p><sup>b</sup> Ve studiích zabývajících se atopickou dermatitidou byla frekvence bronchitidy, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, zvýšení ALT a zvýšení AST méně častá.</p> <p><sup>c</sup> Ve studiích zabývajících se revmatickým onemocněním byl častý výskyt akné a méně častý výskyt kopřivky.</p> <p><sup>d</sup> Ve studiích zabývajících se ulcerózní kolitidou byl častý výskyt akné; bolest břicha byla méně častá u skupiny s upadacitinibem než u skupiny s placebem.</p> <p><sup>e</sup> Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce a angioedému.</p> <p><sup>f</sup> Většina příhod byla hlášena jako bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže.</p> <p><sup>g</sup> V případě Crohnovy choroby byl častý výskyt akné a méně častý výskyt kopřivky a zvýšení tělesné hmotnosti.</p> <p><sup>h</sup> Výskyt pneumonie byl častý u Crohnovy choroby a méně častý u jiných indikací.</p> <p><sup>i</sup> Frekvence je založena na studiích u Crohnovy choroby.</p>			

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Revmatoidní artritida

#### *Infekce*

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 27,4 % ve srovnání s 20,9 % ve skupině s placebem. Ve studiích s methotrexátem (MTX) byla frekvence infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii 19,5 % ve srovnání s 24,0 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 (2 630 pacientů) byl 93,7 událostí na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence závažné infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 1,2 % ve srovnání s 0,6 % ve skupině s placebem. Ve studiích kontrolovaných MTX byla frekvence závažné infekce během 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii 0,6 % ve srovnání s 0,4 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt závažných infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 3,8 událostí na 100 pacientoroků. Nejčastější závažnou infekcí byla pneumonie. Výskyt závažných infekcí zůstal stabilní i při dlouhodobé expozici.

#### *Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)*

V placebem kontrolovaných klinických studiích s doprovodnou léčbou DMARD byla frekvence výskytu oportunních infekcí po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,5 % ve srovnání s 0,3 % ve skupině s placebem. Ve studiích kontrolovaných MTX nebyly žádné případy oportunní infekce po dobu 12/14 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu v monoterapii a 0,2 % ve skupině s MTX. Celkový dlouhodobý výskyt oportunních infekcí ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 0,6 událostí na 100 pacientoroků.

Dlouhodobý výskyt herpes zoster ve skupině s 15 mg upadacitinibu ve všech pěti klinických studiích fáze 3 byl 3,7 případů na 100 pacientoroků. Většina případů herpes zoster zahrnovala jediný dermatom a nebyla závažná.

#### *Zvýšení jaterních transamináz*

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD bylo po dobu až 12/14 týdnů pozorováno zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)  $\geq 3$ krát nad horní hranicí normálu (ULN) při nejméně jednom měření u 2,1 % a 1,5 % pacientů léčených 15 mg upadacitinibu ve srovnání s 1,5 % a 0,7 % pacientů léčených placebem. Většina případů zvýšení jaterních transamináz byla asymptomatická a přechodná.

Ve studiích kontrolovaných MTX bylo po dobu 12/14 týdnů pozorováno zvýšení ALT a AST  $\geq 3$ krát nad ULN při nejméně jednom měření u 0,8 % a 0,4 % pacientů léčených 15 mg upadacitinibu, ve srovnání s 1,9 % a 0,9 % u pacientů léčených MTX.

Vzorec a výskyt zvýšení ALT/AST zůstaly v průběhu času stabilní, včetně dlouhodobých prodloužených studií.

#### *Zvýšení hodnot lipidů*

Léčba 15 mg upadacitinibu byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, včetně celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Poměr LDL/HDL zůstal beze změny. Zvýšení bylo pozorováno po 2 až 4 týdnech léčby a zůstalo při dlouhodobé léčbě stabilní. U pacientů v kontrolovaných studiích s výchozími hodnotami pod stanovenými limity bylo pozorováno, že se následující frekvence pacientů posouvají nad stanovené limity nejméně jednou během 12/14 týdnů (včetně pacientů, kteří měli izolované zvýšené hodnoty):

- Celkový cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 62 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 31 % ve skupině s placebem
- LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 42 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 19 % ve skupině s placebem
- HDL cholesterol  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 89 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 61 % ve skupině s placebem
- Triglyceridy  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 25 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu vs. 15 % ve skupině s placebem

#### *Kreatinfosfokináza*

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD bylo po dobu 12/14 týdnů pozorováno zvýšení hodnot CPK. Zvýšení CPK  $> 5$ krát nad horní hranicí normálu (ULN) bylo hlášeno u 1,0 % ve skupině s 15 mg upadacitinibu a 0,3 % pacientů s placebem v průběhu 12/14 týdnů. Většina zvýšení  $> 5$ krát nad ULN byla přechodná a nevyžadovala ukončení léčby. Průměrné hodnoty CPK se zvýšily za 4 týdny s průměrným zvýšením 60 U/l ve 12. týdnu a poté zůstaly stabilní na zvýšené hodnotě včetně prodloužené terapie.

#### *Neutropenie*

V placebem kontrolovaných studiích s doprovodnou léčbou DMARD po dobu až 12/14 týdnů došlo ke snížení počtu neutrofilů pod  $1 \times 10^9$  buněk/l při nejméně jednom měření u 1,1 % pacientů ve skupině s 15 mg upadacitinibu a u  $< 0,1$  % pacientů ve skupině s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na pokles ANC  $< 1 \times 10^9$  buněk/l (viz bod 4.2). Průměrné počty neutrofilů se snížily během 4 až 8 týdnů. Snížení počtu neutrofilů zůstalo v průběhu doby stabilní na nižší hodnotě, než byla vstupní hodnota, a to i při prodloužené terapii.

### Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní psoriatickou artritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou. U pacientů léčených upadacitinibem v kombinaci s léčbou MTX ve srovnání s pacienty léčenými v monoterapii byl pozorován vyšší výskyt závažných infekcí (2,6 příhod na 100 pacientoroků, resp. 1,3 příhod na 100 pacientoroků) a zvýšení hladiny jaterních transamináz (frekvence výskytu zvýšení ALT stupně 3 a vyššího 1,4 %, resp. 0,4 %).

### Axiální spondylartritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní axiální spondylartritidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní zjištění.

### Atopická dermatitida

#### *Infekce*

V placebem kontrolované fázi klinických studií byla frekvence infekce po dobu 16 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 39 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 43 % ve srovnání s 30 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence infekcí ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 98,5 a 109,6 případů na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byla frekvence závažné infekce po dobu 16 týdnů ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,8 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 0,4 % ve srovnání s 0,6 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence závažných infekcí ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 2,3 a 2,8 případů na 100 pacientoroků.

#### *Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)*

V placebem kontrolované fázi klinických studií zahrnovaly všechny hlášené oportunní infekce (kromě TBC a herpes zoster) herpetický ekzém. Frekvence herpetického ekzému po dobu 16 týdnů byla ve skupině s 15 mg upadacitinibu 0,7 % a ve skupině s 30 mg upadacitinibu 0,8 % ve srovnání s 0,4 % ve skupině s placebem. Dlouhodobá frekvence herpetického ekzému ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 1,6 a 1,8 případů na 100 pacientoroků. U upadacitinibu 30 mg byl hlášen jeden případ ezofageální kandidózy.

Dlouhodobá frekvence herpes zoster ve skupinách s 15 mg a 30 mg upadacitinibu byla 3,5 a 5,2 případů na 100 pacientoroků. Většina případů herpes zoster zahrnovala jediný dermatom a nebyla závažná.

#### *Laboratorní abnormality*

Změny zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST ( $\geq 3 \times$  ULN), lipidových parametrů, hodnot CPK ( $> 5 \times$  ULN) a neutropenie ( $ANC < 1 \times 10^9$  buněk/l) v závislosti na dávce spojené s léčbou upadacitinibem byly podobné těm, které byly pozorovány v klinických studiích zabývajících se revmatickým onemocněním.

Po 16. týdnu bylo ve studiích zabývajících se atopickou dermatitidou pozorováno malé zvýšení LDL cholesterolu.

### Ulcerózní kolitida

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s ulcerózní kolitidou byl obecně konzistentní s profilem pozorovaným u pacientů s revmatoidní artritidou.



Byla pozorována vyšší míra výskytu herpes zoster v 16týdenním období zahájení léčby oproti 8týdennímu období zahájení léčby.

### *Infekce*

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence infekce v průběhu 8 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 20,7 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 17,5 %. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence infekce v průběhu 52 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 38,4 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 40,6 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 37,6 %. Dlouhodobá četnost výskytu infekcí u upadacitinibu v dávce 15 mg byla 73,8 události na 100 pacientoroků a v dávce 30 mg 82,6 události na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence závažné infekce v průběhu 8 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg i ve skupině s placebem 1,3 %. V průběhu 8týdenní prodloužené léčby upadacitinibem v dávce 45 mg nebyly pozorovány žádné další závažné infekce. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence závažné infekce v průběhu 52 týdnů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 3,2 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 2,4 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 3,3 %. Dlouhodobá četnost výskytu závažných infekcí ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 4,1 události na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 3,9 události na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí v úvodní a udržovací fázi byla pneumonie způsobená covid-19.

### *Oportunní infekce (kromě tuberkulózy)*

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby v průběhu 8 týdnů byla frekvence oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 0,4 % a ve skupině s placebem 0,3 %. V průběhu 8týdenní prodloužené léčby upadacitinibem v dávce 45 mg nebyly pozorovány žádné další oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster). V placebem kontrolované studii udržovací léčby v průběhu 52 týdnů byla frekvence oportunní infekce (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 0,8 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 0,4 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 0,8 %. Dlouhodobá četnost výskytu oportunních infekcí (kromě tuberkulózy a herpes zoster) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 0,6 události na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 0,3 události na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby v průběhu 8 týdnů byla frekvence herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg 0,6 % a ve skupině s placebem 0 %. V průběhu 16týdenní léčby upadacitinibem v dávce 45 mg byla frekvence herpes zoster 3,9 %. V placebem kontrolované studii udržovací léčby v průběhu 52 týdnů byla frekvence herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 4,4 % a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 4,0 % ve srovnání se skupinou s placebem, kde byla tato frekvence 0 %. Dlouhodobá četnost výskytu herpes zoster ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg byla 5,7 události na 100 pacientoroků a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 6,3 události na 100 pacientoroků.

### *Laboratorní abnormality*

V klinických studiích zahajovací léčby a udržovací léčby byly laboratorní změny ve zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), hodnotách CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) a neutropenii ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  buněk/l) spojené s léčbou upadacitinibem obecně podobné změnám pozorovaným v klinických studiích revmatického onemocnění a atopické dermatitidy. Pro tyto laboratorní parametry byly pozorovány změny úměrné dávce související s léčbou upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby trvající až 8 týdnů došlo ke snížení počtu lymfocytů pod hodnotu  $0,5 \times 10^9$  buněk/l v minimálně jednom měření u 2,0 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 0,8 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby trvající 52 týdnů došlo ke snížení počtu lymfocytů pod hodnotu

0,5 x 10<sup>9</sup> buněk/l v minimálně jednom měření u 1,6 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg, u 0,8 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg a u 0,8 % pacientů ve skupině s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hodnotu ALC < 0,5 x 10<sup>9</sup> buněk/l (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly v průběhu času pozorovány žádné výrazné změny průměrného počtu lymfocytů.

Zvýšení lipidových parametrů bylo pozorováno v 8. týdnu léčby upadacitinibem v dávce 45 mg a zůstalo obecně stabilní při dlouhodobé léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg. U pacientů v placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby se vstupními hodnotami pod stanovenými mezními hodnotami byly pozorovány následující frekvence pacientů, u nichž došlo k posunu nad stanovené mezní hodnoty alespoň jednou během 8 týdnů (včetně pacientů, kteří měli izolované zvýšené hodnoty):

- Celkový cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 49 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 11 % ve skupině s placebem
- LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 27 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 9 % ve skupině s placebem
- HDL cholesterol  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 36 % ve skupině s placebem
- Triglyceridy  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 6 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg oproti 4 % ve skupině s placebem

### Crohnova choroba

Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s Crohnovou chorobou léčených upadacitinibem byl obecně konzistentní se známým bezpečnostním profilem upadacitinibu.

### Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby byla frekvence závažných infekcí v průběhu 12 týdnů 1,9 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a 1,7 % ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby byla frekvence závažných infekcí během 52 týdnů 3,2 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg a 5,7 % ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg oproti 4,5 % ve skupině s placebem. Dlouhodobý výskyt závažných infekcí ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg u pacientů, kteří reagovali na upadacitinib v dávce 45 mg jako zahajovací léčbu, byl 5,1, resp. 7,3 příhod na 100 pacientoroků. Nejčastěji hlášenou závažnou infekcí v zahajovacích a udržovacích studiích byla gastrointestinální infekce.

### Gastrointestinální perforace

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 zahajovací léčby v průběhu 12 týdnů byla gastrointestinální perforace hlášena u jednoho pacienta (0,1 %) léčeného upadacitinibem 45 mg a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Mezi všemi pacienty léčenými upadacitinibem 45 mg (n=938) v průběhu zahajovacích studií byla gastrointestinální perforace hlášena u 4 pacientů (0,4 %).

V průběhu dlouhodobé placebem kontrolované studie udržovací léčby byla gastrointestinální perforace hlášena v jednom případě v každé skupině – jeden pacient ve skupině s placebem (0,7 události na 100 pacientoroků), jeden pacient ve skupině s upadacitinibem 15 mg (0,4 události na 100 pacientoroků) a jeden pacient ve skupině s upadacitinibem 30 mg (0,4 události na 100 pacientoroků). Mezi všemi pacienty se záchrannou léčbou upadacitinibem 30 mg (n=336) byla gastrointestinální perforace hlášena u tří pacientů (0,8 události na 100 pacientoroků) v průběhu dlouhodobé léčby.

### Laboratorní abnormality

V klinických studiích zahajovací a udržovací léčby byly laboratorní změny spočívající ve zvýšených hodnotách ALT a/nebo AST ( $\geq 3 \times$  ULN), hodnotách CPK ( $> 5 \times$  ULN), neutropenii (ANC  $< 1 \times 10^9$  buněk/l) a lipidových parametrech spojené s léčbou upadacitinibem obecně podobné těm, které byly pozorovány v klinických studiích revmatologických onemocnění, atopické dermatitidy a ulcerózní

kolitidy. Byly zaznamenány na dávce závislé změny těchto laboratorních parametrů spojené s léčbou upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby došlo v průběhu až 12 týdnů k poklesu počtu lymfocytů pod  $0,5 \times 10^9$  buněk/l při alespoň jednom měření u 2,2 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 2,0 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby došlo v průběhu až 52 týdnů k poklesu počtu lymfocytů pod  $0,5 \times 10^9$  buněk/l alespoň v jednom měření u 4,6 %, 5,2 % a 1,8 % pacientů ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg, 30 mg, resp. s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hodnotu ALC  $< 0,5 \times 10^9$  buněk/l (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly průběžně pozorovány žádné výrazné změny v průměrném počtu lymfocytů.

V placebem kontrolovaných studiích zahajovací léčby došlo v průběhu až 12 týdnů k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 8 g/dl při alespoň jednom měření u 2,7 % pacientů ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg a u 1,4 % pacientů ve skupině s placebem. V placebem kontrolované studii udržovací léčby došlo v průběhu až 52 týdnů k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 8 g/dl alespoň v jednom měření u 1,4 %, 4,4 % a 2,8 % pacientů ve skupinách s upadacitinibem v dávce 15 mg, 30 mg, resp. s placebem. V klinických studiích byla léčba přerušena v reakci na hladinu Hb  $< 8$  g/dl (viz bod 4.2). Během léčby upadacitinibem nebyly v průběhu času pozorovány žádné výrazné průměrné změny koncentrace hemoglobinu.

#### Starší pacienti

Na základě omezených údajů u pacientů s atopickou dermatitidou ve věku 65 let a starších byla v porovnání s dávkou upadacitinibu 15 mg u dávky 30 mg vyšší míra výskytu celkových nežádoucích účinků.

Na základě omezených údajů u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou ve věku 65 let a starších byla v porovnání s dávkou 15 mg udržovací léčby u dávky upadacitinibu 30 mg vyšší míra výskytu celkových nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Ve studiích fáze 3 bylo léčeno celkem 343 dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou, z nichž 167 bylo exponováno dávkou 15 mg. Bezpečnostní profil 15 mg upadacitinibu u dospívajících byl podobný jako u dospělých. Bezpečnost a účinnost dávky 30 mg u dospívajících se stále zkoumá.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

V klinických studiích byl upadacitinib podáván až do dávek ekvivalentních denní AUC 60 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Nežádoucí účinky byly srovnatelné s reakcemi pozorovanými při nižších dávkách a nebyly identifikovány žádné specifické toxicity. Přibližně 90 % upadacitinibu v systémové cirkulaci je eliminováno během 24 hodin po podání (v rozmezí dávek hodnocených v klinických studiích). V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků. Pacienty, u kterých se objeví nežádoucí účinky, je třeba léčit odpovídajícím způsobem.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA44

#### Mechanismus účinku

Upadacitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK). JAK jsou intracelulární enzymy, které přenášejí signály cytokinů nebo růstových faktorů zapojených do široké škály buněčných procesů, včetně zánětlivých odpovědí, hematopoézy a imunitních reakcí. Skupina enzymů JAK obsahuje čtyři členy, JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2, které ve dvojicích fosforylují a aktivují STAT (přenašeče signálu a aktivátory transkripce, angl. signal transducers and activators of transcription). Tato fosforylace poté moduluje genovou expresi a buněčnou funkci. JAK1 je důležitá u zánětlivých cytokinových signálů, zatímco JAK2 je důležitá pro maturaci erytrocytů a signály JAK3 hrají roli v imunitním dozoru a funkci lymfocytů.

V lidských buněčných testech upadacitinib přednostně inhibuje signalizaci pomocí JAK1 nebo JAK1/3 s funkční selektivitou oproti cytokinovým receptorům, které přenášejí signál prostřednictvím párů JAK2. Atopická dermatitida je způsobována zánětlivými cytokiny (včetně IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 a IFN- $\gamma$ ), které přenášejí signály dráhou JAK1. Inhibice JAK1 pomocí upadacitinibu snižuje přenos signálů mnoha mediátorů, jež způsobují známky a příznaky atopické dermatitidy, jako například ekzematoidní kožní léze a svědění. Zánětlivé cytokiny (primárně IL-6, IL-7, IL-15 a IFN- $\gamma$ ) přenášejí signály dráhou JAK1 a podílí se na vzniku zánětlivých onemocnění střev. Inhibice JAK1 upadacitinibem reguluje signalizaci JAK-dependentních cytokinů, která je základem zánětlivé zátěže a známek a příznaků zánětlivého onemocnění střev.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Inhibice fosforylace STAT3 indukované IL-6 a STAT5 indukované IL-7*

U zdravých dobrovolníků vedlo podání upadacitinibu (ve formě s okamžitým uvolňováním) k inhibici fosforylace STAT3 indukované IL-6 (JAK1/JAK2) a STAT5 indukované IL-7 (JAK1/JAK3) v závislosti na dávce a koncentraci v krvi. Maximální inhibice byla pozorována 1 hodinu po podání, na konci dávkovacího intervalu se vrátila na téměř výchozí hodnotu.

##### *Lymfocyty*

U pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba upadacitinibem spojena s malým přechodným vzestupem průměrné hodnoty ALC od výchozího stavu do 36. týdne, přičemž s pokračující léčbou se hodnota ALC postupně vrátila na výchozí hodnotu nebo na úroveň jí blízkou.

##### *hsCRP*

U pacientů s revmatoidní artritidou byla léčba upadacitinibem již v 1. týdnu spojena, v porovnání s výchozími hodnotami, s poklesem průměrných hladin hsCRP, které zůstaly při pokračující léčbě zachovány.

##### *Vakcinační studie*

Vliv upadacitinibu na humorální odpověď po podání inaktivované pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíny (13valentní, adsorbované) byl hodnocen u 111 pacientů s revmatoidní artritidou léčených upadacitinibem 15 mg (n=87) nebo 30 mg (n=24). Celkem 97 % pacientů (n=108) užívalo současně methotrexát. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s uspokojivou humorální odpovědí definovanou jako  $\geq 2$ násobné zvýšení koncentrace protilátek oproti výchozí hodnotě do 4. týdne alespoň u 6 z 12 pneumokokových antigenů (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F). Výsledky ve 4. týdnu prokázaly uspokojivou humorální odpověď u 67,5 % (95% CI: 57,4; 77,5)

pacientů léčených upadacitinibem 15 mg a u 56,5 % (95% CI: 36,3; 76,8) pacientů léčených upadacitinibem 30 mg.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Revmatoidní artritida*

Účinnost a bezpečnost 15 mg upadacitinibu jednou denně byla hodnocena v pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích fáze 3 u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, splňujících klasifikační kritéria ACR/EULAR 2010 (viz tabulka 4). Zúčastnit se mohli pacienti ve věku 18 let a starší. Při vstupu do studie byla vyžadována přítomnost alespoň 6 citlivých a 6 oteklých kloubů a důkaz systémového zánětu na základě zvýšení hodnot hsCRP. Čtyři studie zahrnovaly dlouhodobá prodloužení až na 5 let a jedna studie (SELECT-COMPARE) zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 10 let.

Primární analýza pro každou z těchto studií zahrnovala všechny randomizované subjekty, které dostaly alespoň 1 dávku upadacitinibu, nebo placebo, a pro kategorická data byla použita metoda non-responder imputation.

Ve studiích fáze 3 byla účinnost pozorovaná během podávání upadacitinibu v denní dávce 15 mg obecně podobná účinnosti pozorované během podávání upadacitinibu v denní dávce 30 mg.

**Tabulka 4 Shrnutí klinických studií**

Název studie	Populace (n)	Léčebná ramena	Klíčové sledované parametry
SELECT-EARLY	dosud neléčení MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primární cílový parametr: klinická remise (DAS28-CRP) ve 24. týdnu</li> <li>• Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Rentgenová progresse (mTSS)</li> <li>• Fyzické funkce (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 14. týdnu</li> <li>• Klinická remise (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkce (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Ranní ztuhlost</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Doprovodná léčba csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 12. týdnu</li> <li>• Klinická remise (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkce (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nízká aktivita onemocnění (CDAI)</li> <li>• Ranní ztuhlost</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>

SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Adalimumab 40 mg</li> </ul> Doprovodná léčba MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primární cílový parametr: klinická remise (DAS28-CRP) ve 12. týdnu</li> <li>• Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) vs. adalimumab</li> <li>• Rentgenová progresse (mTSS)</li> <li>• Fyzické funkce (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nízká aktivita onemocnění (CDAI)</li> <li>• Ranní ztuhlost</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> Doprovodná léčba csDMARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primární cílový parametr: nízká aktivita onemocnění (DAS28-CRP) ve 12. týdnu</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkce (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
<p>Zkratky: ACR20 (nebo 50) = American College of Rheumatology <math>\geq 20</math> % (nebo <math>\geq 50</math> %) zlepšení; bDMARD = biologické chorobu modifikující antirevmatikum, CRP = C-reaktivní protein, DAS28 = skóre aktivity onemocnění 28 kloubů, mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre, csDMARD = konvenční syntetické chorobu modifikující antirevmatikum, HAQ-DI = dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti, SF-36 PCS = Stručný formulář průzkumu zdraví (SF-36) v souhrnu fyzické složky, CDAI = klinický index aktivity onemocnění, FACIT-F = Funkční hodnocení skóre léčby chronických onemocnění – skóre únavy (FACIT-F), IR = pacient s nedostatečnou odpovědí, MTX = methotrexát, n = počet randomizovaných pacientů</p> <p><sup>a</sup> pacienti, kteří nebyli dosud MTX léčeni nebo nedostali více než 3týdenní dávky MTX</p> <p><sup>b</sup> pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX</p> <p><sup>c</sup> pacienti s nedostatečnou odpovědí na csDMARD; pacienti s předchozí expozicí nejvýše jednomu bDMARD byli způsobilí (až do 20 % z celkového počtu pacientů), pokud měli buď omezenou expozici (&lt; 3 měsíce), nebo museli bDMARD ukončit kvůli nesnášenlivosti</p> <p><sup>d</sup> pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX; pacienti s předchozí expozicí nejvýše jednomu bDMARD (kromě adalimumabu) byli způsobilí (až 20 % z celkového počtu pacientů ve studii), pokud měli buď omezenou expozici (&lt; 3 měsíce), nebo museli bDMARD ukončit kvůli nesnášenlivosti</p> <p><sup>e</sup> pacienti s nedostatečnou odpovědí nebo s nesnášenlivostí na alespoň jedno bDMARD</p>			

### Klinická odpověď

#### *Remise a nízká aktivita onemocnění*

Ve studiích dosáhl významně vyšší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg nízké aktivity onemocnění (DAS28-CRP  $\leq 3,2$ ) a klinické remise (DAS28-CRP  $< 2,6$ ) ve srovnání s placebem, MTX nebo adalimumabem (tabulka 5). Ve srovnání s adalimumabem bylo ve studii SELECT-COMPARE dosaženo ve 12. týdnu významně vyššího výskytu nízké aktivity onemocnění. Celkově byly nízká aktivita onemocnění i výskyt klinické remise konzistentní napříč skupinami pacientů s MTX i bez MTX. Po 3 letech zůstávalo 297/651 (45,6 %) pacientů na původně randomizované léčbě upadacitinibem 15 mg a 111/327 (33,9 %) na léčbě adalimumabem ve studii SELECT-COMPARE a 216/317 (68,1 %) pacientů na původně randomizované léčbě upadacitinibem 15 mg a 149/315 (47,3 %) pacientů na léčbě MTX v monoterapii ve studii SELECT-EARLY. U pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě, se udržela nízká aktivita onemocnění a klinická remise po dobu 3 let.

## Odpověď ACR

Ve všech studiích dosáhlo odpovědi ACR20, ACR50 a ACR70 po 12 týdnech více pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg než pacientů léčených placebem, MTX nebo adalimumabem (tabulka 5). Nástup účinku byl rychlý ve všech sledovaných parametrech s větší odpovědí pozorovanou již v 1. týdnu pro ACR20. Byl pozorován setrvalý výskyt odpovědi (s MTX nebo bez MTX), přičemž odpovědi ACR20/50/70 byly u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě, zachovány po dobu 3 let.

Léčba upadacitinibem 15 mg, samotným nebo v kombinaci s csDMARD, vedla ke zlepšení jednotlivých složek ACR, včetně citlivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a hsCRP.

**Tabulka 5 Odpověď na léčbu a remise**

Studie	SELECT- EARLY Dříve neléčení 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
Týden											
<b>LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e, h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g, h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt; 2,6 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e, h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g, h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e, j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g, i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g, h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g, h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g, h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g, h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤ 10 (% pacientů)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e, h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g, h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<p>Zkratky: ACR20 (nebo 50 nebo 70) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (nebo ≥ 50 % nebo ≥ 70 %) zlepšení; ADA = adalimumab; CDAI = klinický index aktivity onemocnění; CR = klinická remise; CRP = C-reaktivní protein, DAS28 = skóre aktivity onemocnění 28 kloubů; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; LDA = nízká aktivita onemocnění; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND  <sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY  <sup>c</sup> SELECT-EARLY</p>											

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>e</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX  
<sup>f</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX  
<sup>g</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX  
<sup>h</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. adalimumab  
<sup>i</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. adalimumab  
<sup>j</sup> srovnání nominální  $p < 0,05$  upadacitinib vs. adalimumab  
<sup>k</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX  
<sup>l</sup> srovnání nominální  $p < 0,05$  upadacitinib vs. MTX  
Pozn.: Data z týdne 48 vycházejí z analýzy Full Analysis set (FAS) u randomizované skupiny s použitím metody non-responder imputation

### Radiografická odpověď

Inhibice progresu strukturálního poškození kloubů byla hodnocena pomocí modifikovaného celkového Sharpova skóre (mTSS) a jeho složek, skóre erozí a skóre zúžení kloubního prostoru v týdnech 24/26 a 48. týdnu ve studii SELECT-EARLY a SELECT-COMPARE.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození kloubů ve srovnání s placebem v kombinaci s MTX ve studii SELECT-COMPARE a jako monoterapie v porovnání s MTX ve studii SELECT-EARLY (tabulka 6). Analýzy skóre erozí a zúžení kloubního prostoru byly konzistentní s celkovým skóre. Podíl pacientů bez radiografické progresu (změna mTSS  $\leq 0$ ) byl v obou studiích významně vyšší u pacientů s 15 mg upadacitinibu. Inhibice progresu strukturálního poškození kloubů zůstala zachována až do 96. týdne v obou studiích u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě upadacitinibem 15 mg (na základě dostupných výsledků u 327 pacientů ve studii SELECT-COMPARE a 238 pacientů ve studii SELECT-EARLY).

**Tabulka 6 Radiografické změny**

Studie	SELECT EARLY Dříve neléčení MTX			SELECT COMPARE MTX-IR	
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna oproti vstupní hodnotě</b>					
24. týden <sup>b/</sup> 26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
48. týden	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Poměr pacientů bez radiografické progresu<sup>d</sup></b>					
24. týden <sup>b/</sup> 26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
48. týden	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Zkratky: ADA = adalimumab; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib <sup>a</sup> všechny údaje o placebu v 48. týdnu byly odvozeny pomocí lineární extrapolace <sup>b</sup> SELECT-EARLY <sup>c</sup> SELECT-COMPARE <sup>d</sup> žádná progresu definovaná jako změna mTSS $\leq 0$ <sup>e</sup> srovnání nominální $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo nebo MTX <sup>f</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo nebo MTX <sup>g</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo nebo MTX					

### Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví

Léčba upadacitinibem 15 mg, samotným nebo v kombinaci s csDMARD, vedla k významně většímu zlepšení fyzických funkcí ve srovnání se všemi komparátory, měřeno pomocí HAQ-DI (viz tabulka 7). Zlepšení HAQ-DI přetrvávalo u pacientů, kteří zůstali na původně stanovené léčbě upadacitinibem 15 mg, dle dostupných výsledků ze studií SELECT-COMPARE a SELECT-EARLY po dobu 3 let.



**Tabulka 7 Průměrná změna oproti výchozímu stavu v HAQ-DI<sup>a, b</sup>**

Studie	SELECT EARLY Dříve neléčení 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
Léčebná skupina											
n	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Základní skóre, průměr	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. týden <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g, i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
24. týden <sup>c</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h, i</sup>	-0,6		

Zkratky: ADA = adalimumab; HAQ-DI = dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MTX = methotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> uvedená data jsou průměrná

<sup>b</sup> dotazník hodnotící zdravotní stav a index funkční neschopnosti: 0 = nejlepší, 3 = nejhorší; 20 otázek; 8 kategorií: oblékání a péče, vstávání, stravování, chůze, hygiena, dosah, stisk a aktivity.

<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX

<sup>h</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo nebo MTX

<sup>i</sup> srovnání nominální  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. adalimumab

Ve studiích SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT a SELECT-COMPARE vedla léčba upadacitinibem v dávce 15 mg k významně většímu zlepšení průměrného trvání ranní kloubní ztuhlosti ve srovnání s placebem nebo MTX.

V klinických studiích vykazovali pacienti, kteří byli léčeni upadacitinibem, významné zlepšení v jimi reportované kvalitě života, která byla měřena pomocí Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF-36) v souhrnu fyzické složky, ve srovnání s placebem a MTX. Pacienti léčení upadacitinibem navíc hlásili významné zlepšení únavy, která byla hodnocena pomocí Funkčního hodnocení skóre léčby chronických onemocnění – skóre únavy (FACIT-F).

#### *Psoriatická artritida*

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů ve věku 18 let nebo starších se středně těžkou až těžkou aktivní psoriatickou artritidou. Všichni pacienti měli aktivní psoriatickou artritidu po dobu nejméně 6 měsíců na základě klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu (CASPAR), zahrnujících alespoň 3 citlivé klouby a alespoň 3 oteklé klouby, a aktivní ložiskovou psoriázu nebo ložiskovou psoriázu v anamnéze. U obou studií byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu.

Studie SELECT-PsA 1 byla 24týdenní studie u 1 705 pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na alespoň jedno nebiologické DMARD. Na počátku studie užívalo 1 393 (82 %) pacientů souběžně alespoň jedno nebiologické DMARD; 1 084 (64 %) pacientů dostávalo současně pouze MTX a 311 (18 %) pacientů bylo léčeno v monoterapii. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně, adalimumab nebo placebo. Ve 24. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně zaslepeným způsobem. Studie SELECT-PsA 1 zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 5 let.

Studie SELECT-PsA 2 byla 24týdenní studie u 642 pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na alespoň jedno biologické DMARD. Na počátku studie užívalo 296 (46 %) pacientů

souběžně alespoň jedno nebiologické DMARD; 222 (35 %) pacientů dostávalo současně pouze MTX a 345 (54 %) pacientů bylo léčeno v monoterapii. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně nebo placebo. Ve 24. týdnu byli všichni pacienti randomizovaní k podávání placebo převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg nebo 30 mg jednou denně zaslepeným způsobem. Studie SELECT-PsA 2 zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 3 roky.

### Klinická odpověď

V obou studiích dosáhl ve 12. týdnu statisticky významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ACR20 ve srovnání s placebem (tabulka 8). Nástup účinku byl rychlý ve všech sledovaných parametrech s větší odpovědí pozorovanou již v 2. týdnu pro ACR20.

Léčba upadacitinibem 15 mg vedla ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ACR, včetně citlivých/bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a hsCRP.

Ve studii SELECT-PsA 1 dosáhl upadacitinib v dávce 15 mg noninferiority ve srovnání s adalimumabem v poměru pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20 ve 12. týdnu; superioritu vůči adalimumabu však nebylo možné prokázat.

V obou studiích byly v primárních a klíčových sekundárních cílových parametrech pozorovány konzistentní odpovědi samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána bez ohledu na hodnocené podskupiny, včetně výchozího BMI, výchozího hsCRP a počtu předchozích nebiologických DMARD ( $\leq 1$  nebo  $> 1$ ).

**Tabulka 8 Klinická odpověď ve studiích SELECT-PsA 1 a SELECT-PsA 2**

Studie	SELECT-PsA 1 nebiologické DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Léčebná skupina					
n	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % pacientů (95% CI)</b>					
12. týden	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24; 42) <sup>d,e</sup>	
24. týden	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56. týden		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
<b>ACR50, % pacientů (95% CI)</b>					
12. týden	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24. týden	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56. týden		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
<b>ACR70, % pacientů (95% CI)</b>					
12. týden	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24. týden	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56. týden		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
<b>MDA, % pacientů (95% CI)</b>					
12. týden	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24. týden	12 (9; 15)	37 (32; 41) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
56. týden		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Vymizení entezitidy (LEI = 0), % pacientů (95% CI)<sup>a</sup></b>					
12. týden	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24. týden	32 (27; 39)	54 (48; 60) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56. týden		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)

<b>Vymizení daktylitidy (LDI = 0), % pacientů (95% CI)<sup>b</sup></b>					
12. týden	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24. týden	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56. týden		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
<b>PASI75, % pacientů (95% CI)<sup>c</sup></b>					
16. týden	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
24. týden	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56. týden		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
<b>PASI90, % pacientů (95% CI)<sup>c</sup></b>					
16. týden	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
24. týden	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56. týden		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Zkratky: ACR20 (nebo 50 nebo 70) = <math>\geq 20\%</math> (nebo <math>\geq 50\%</math> nebo <math>\geq 70\%</math>) zlepšení kritérií American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; bDMARD = biologické chorobu modifikující antirevmatikum; IR = pacient s nedostatečnou odpovědí; MDA = minimální aktivita onemocnění; PASI75 (nebo 90) = <math>\geq 75\%</math> (nebo <math>\geq 90\%</math>) zlepšení závažnosti kožních změn (Psoriasis Area and Severity Index); PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>Pacienti, kteří přerušili randomizovanou léčbu, nebo u nich chyběly údaje v týdnu hodnocení, byli v analýzách hodnoceni jako neodpovídající na léčbu. Pro MDA, vymizení entezitidy a vymizení daktylitidy ve 24./56. týdnu, byli pacienti se záchrannou léčbou od 16. týdne v analýzách hodnoceni jako neodpovídající na léčbu.</p> <p><sup>a</sup> u pacientů s entezitidou na počátku studie (n=241, 270, resp. 265 pro SELECT-PsA 1 a n=144, resp. 133 pro SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>b</sup> u pacientů s daktylitidou na počátku studie (n=126, 136, resp. 127 pro SELECT-PsA 1 a n=64, resp. 55 pro SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>c</sup> u pacientů s psoriázou na počátku studie <math>\geq 3\%</math> BSA (n=211, 214, resp. 211 pro SELECT-PsA 1 a n=131, resp. 130 pro SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>d</sup> primární cílový parametr</p> <p><sup>e</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>f</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. adalimumab (test noninferiority)</p>					

### *Radiografická odpověď*

Ve studii SELECT-PsA 1 byla inhibice progresu strukturálního poškození radiograficky hodnocena a vyjádřena jako změna od stavu na počátku studie pomocí modifikovaného celkového Sharpova skóre (mTSS) a jeho složek, skóre erozí a skóre zúžení kloubního prostoru ve 24. týdnu.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 24. týdnu ve srovnání s placebem ke statisticky významné větší inhibici progresu strukturálního poškození kloubů (tabulka 9). Skóre erozí a zúžení kloubního prostoru byla konzistentní s celkovým skóre. Podíl pacientů bez radiografické progresu (změna mTSS  $\leq 0,5$ ) byl ve 24. týdnu ve srovnání s placebem v obou studiích vyšší u pacientů s 15 mg upadacitinibu.

**Tabulka 9 Radiografické změny ve studii SELECT-PsA 1**

Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna oproti hodnotě na počátku studie (95% CI)</b>			
24. týden	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
56. týden <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Podíl pacientů bez radiografické progres<sup>b</sup>, % (95% CI)</b>			
24. týden	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. týden <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Zkratky: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> všechny údaje o placebu v 56. týdnu byly odvozeny pomocí lineární extrapolace			
<sup>b</sup> bez progres <sup>b</sup> definované jako změna mTSS ≤ 0,5			
<sup>c</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo			

*Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví*

Ve studii SELECT-PsA 1 vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg statisticky významné zlepšení fyzické funkce oproti hodnotám na počátku studie – hodnoceno pomocí HAQ-DI ve 12. týdnu (-0,42 [95% CI: -0,47; -0,37]) ve srovnání s placebem (-0,14 [95% CI: -0,18; -0,09]); zlepšení u pacientů léčených adalimumabem bylo -0,34 (95% CI: -0,38; -0,29). Ve studii SELECT-PsA 2 vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg statisticky významné zlepšení oproti hodnotám na počátku studie v dotazníku HAQ-DI ve 12. týdnu (-0,30 [95% CI: -0,37; -0,24]) ve srovnání s placebem (-0,10 [95% CI: -0,16; -0,03]). Zlepšení fyzické funkce bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí formuláře SF-36v2. V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 15 mg ve 12. týdnu ke statisticky významnému většímu zlepšení oproti stavu na počátku studie ve skóre fyzické složky ve srovnání s placebem. Zlepšení oproti stavu na počátku studie bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 15 mg ve 12. týdnu ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení únavy oproti stavu na počátku studie – měřeno pomocí skóre FACIT-F. Zlepšení oproti stavu na počátku studie bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

Na počátku studie byla psoriatická spondylitida hlášena u 31 % pacientů ve studii SELECT-PsA 1 a u 34 % pacientů ve studii SELECT-PsA 2. U pacientů s psoriatickou spondylitidou léčených upadacitinibem v dávce 15 mg došlo ve 24. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení oproti stavu na počátku studie ve skóre indexu aktivity onemocnění BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Zlepšení oproti stavu na počátku studie bylo v obou studiích udrženo až do 56. týdne.

*Axiální spondylartritida**Neradiografická axiální spondylartritida*

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii u pacientů ve věku 18 let nebo starších s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou. Studie SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) byla 52týdenní, placebem kontrolovaná studie u 314 pacientů s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s nedostatečnou odpovědí na nejméně dva NSAID nebo s intolerancí nebo kontraindikací NSAID. Pacienti museli mít objektivní známky zánětu vyjádřené elevací C-reaktivního proteinu (CRP) (definované jako > horní hranice normálu) a/nebo nálezem sakroilitidy na magnetické rezonanci (MRI) a současně žádný definitivní radiografický průkaz strukturálního poškození sakroiliakálních kloubů. Pacienti měli při screeningu a návštěvě na počátku léčby aktivní onemocnění podle definice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 a dosahovali

hodnocení celkového skóre bolesti zad pacientem  $\geq 4$  na škále NRS (numerical rating scale) 0–10. Na počátku léčby měli pacienti příznaky neradiografické axiální spondylartritidy průměrně po dobu 9,1 roku a 29,1 % pacientů současně užívalo léčbu csDMARD. 32,9 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na léčbu bDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. V 52. týdnu byli všichni pacienti randomizováni k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society). Studie zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 2 roky. Prozatím jsou dostupné pouze údaje o účinnosti do 14. týdne, které jsou též prezentovány.

### Klinická odpověď

Ve studii SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) dosáhl ve 14. týdnu významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ASAS40 ve srovnání s placebem (tabulka 10). Číselný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl pozorován ve všech časových bodech od 2. týdne až do 14. týdne.

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 14. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ASAS (celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem, celkové hodnocení bolesti zad, zánět a funkce) a dalších parametrů aktivity onemocnění, včetně hsCRP.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána ve všech hodnocených podskupinách, včetně pohlaví, výchozího BMI, trvání symptomů neradiografické spondylartritidy, hodnoty hsCRP na počátku studie, nálezu sakroilitidy na MRI a předchozího užívání bDMARD.

**Tabulka 10 Klinická odpověď ve studii SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)**

Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg
n	157	156
<b>ASAS40, % pacientů (95% CI)<sup>a</sup></b>		
14. týden	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, % pacientů (95% CI)<sup>a</sup></b>		
14. týden	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>
<b>Částečná remise ASAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
<b>Změna oproti stavu na počátku studie v ASDAS-CRP (95% CI)</b>		
14. týden	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup>
<b>Neaktivní onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) <sup>c</sup>
<b>Nízká aktivita onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
Zkratky: ASAS20 (nebo ASAS40) = zlepšení $\geq 20$ % (nebo $\geq 40$ %) v hodnocení pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS-CRP = skóre aktivity ankylozující spondylitidy, C-reaktivní protein; BASDAI = index aktivity onemocnění Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib <sup>a</sup> Odpověď ASAS20 (ASAS40) je definována jako zlepšení o $\geq 20$ % ( $\geq 40$ %) a absolutní zlepšení oproti stavu na počátku studie o $\geq 1$ jednotku ( $\geq 2$ jednotky) (rozmezí 0 až 10) ve $\geq 3$ doménách ze 4 (celkové hodnocení pacientem, celková bolest zad, funkce a zánět) a žádné zhoršení v potenciální zbývajících doméně (definované jako zhoršení o $\geq 20$ % a o $\geq 1$ jednotku ASAS20 nebo definované jako zhoršení o $> 0$ jednotek ASAS40). <sup>b</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo <sup>c</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo		

Pro binární cílové parametry byly výsledky hodnoceny metodou non-responder imputation v kombinaci s multiple imputation. U kontinuálních cílových parametrů jsou výsledky založeny na průměrné změně oproti výchozí hodnotě, stanovené metodou nejmenších čtverců pomocí analýzy smíšených modelů pro opakovaná měření.

### *Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví*

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali významné zlepšení fyzických funkcí oproti stavu na počátku studie ve srovnání s placebem – hodnoceno pomocí BASFI ve 14. týdnu.

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali ve 14. týdnu významné zlepšení celkové bolesti zad a noční bolesti zad ve srovnání s placebem.

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení kvality života související se zdravím a celkového zdraví – na základě měření indexu zdraví podle ASQoL a ASAS.

### *Objektivní míra zánětu*

Známky zánětu byly hodnoceny pomocí MRI a vyjádřeny jako změna od stavu na počátku studie ve skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pro sakroiliakální klouby. Ve 14. týdnu bylo u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg ve srovnání s placebem pozorováno významné zlepšení zánětlivých příznaků v sakroiliakálních kloubech.

### *Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida)*

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu v dávce 15 mg jednou denně byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích u pacientů ve věku 18 let nebo starších s aktivní ankylozující spondylitidou na základě indexu aktivity onemocnění BASDAI  $\geq 4$  a hodnocení celkového skóre bolesti zad pacientem  $\geq 4$ . Obě studie zahrnovaly dlouhodobé prodloužení až na 2 roky.

Studie SELECT-AXIS 1 byla 14týdenní, placebem kontrolovaná studie u 187 pacientů s ankylozující spondylitidou s nedostatečnou odpovědí na nejméně dva NSAID nebo s intolerancí nebo kontraindikací NSAID a bez předchozí léčby biologickými DMARD. Na počátku studie měli pacienti příznaky ankylozující spondylitidy v průměru 14,4 let a přibližně 16 % pacientů současně užívalo csDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. Ve 14. týdnu byli všichni pacienti randomizovaní k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society).

Studie SELECT-AXIS 2 (AS) byla 14týdenní, placebem kontrolovaná studie u 420 pacientů s ankylozující spondylitidou s předchozí expozicí bDMARD (tato léčba TNFinhibitorem nebo inhibitorem interleukinu-17 (IL-17) byla u 77,4 % pacientů nedostatečně účinná; u 30,2 % došlo k intoleranci; 12,9 % mělo předchozí expozici dvěma bDMARD bez problému s nedostatečnou účinností). Na počátku studie měli pacienti symptomy ankylozující spondylitidy po dobu průměrně 12,8 let a přibližně 31 % těchto pacientů současně užívalo léčbu csDMARD. Pacienti dostávali upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně nebo placebo. Ve 14. týdnu byli všichni pacienti randomizovaní k podávání placeba převedeni na upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ASAS40 (podle pracovní skupiny Assessment of SpondyloArthritis international Society).

### *Klinická odpověď*

V obou studiích dosáhl ve 14. týdnu významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ASAS40 ve srovnání s placebem (tabulka 11). Číselný rozdíl mezi léčebnými

skupinami v ASAS40 byl pozorován od 2. týdne ve studii SELECT-AXIS 1 a od 4. týdne ve studii SELECT-AXIS 2 (AS).

Léčba upadacitinibem v dávce 15 mg vedla ve 14. týdnu ve srovnání s placebem ke zlepšení jednotlivých složek ASAS (celkové hodnocení aktivity onemocnění pacienta, celkové hodnocení bolesti zad, zánět a funkce) a dalších parametrů aktivity onemocnění, včetně hsCRP.

Účinnost upadacitinibu v dávce 15 mg byla prokázána bez ohledu na hodnocené podskupiny, včetně pohlaví, výchozího BMI, trvání symptomů AS, hsCRP na počátku studie a předchozího užívání bDMARD.

**Tabulka 11 Klinická odpověď**

Studie	SELECT-AXIS 1 bez předchozí léčby bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Léčebná skupina				
n	94	93	209	211
<b>ASAS40, % pacientů (95% CI)<sup>a,b</sup></b>				
14. týden	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>c</sup>		26,4 (17,9; 34,9) <sup>c</sup>	
<b>ASAS20, % pacientů (95% CI)<sup>a</sup></b>				
14. týden	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>c</sup>	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) <sup>c</sup>
<b>Částečná remise ASAS, % pacientů (95% CI)</b>				
14. týden	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % pacientů (95% CI)</b>				
14. týden	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) <sup>c</sup>
<b>Změna oproti stavu na počátku studie v ASDAS-CRP (95% CI)</b>				
14. týden	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) <sup>c</sup>	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) <sup>c</sup>
<b>Neaktivní onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>				
14. týden	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) <sup>c</sup>
<b>Nízká aktivita onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>				
14. týden	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup>	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) <sup>c</sup>
<b>Významné zlepšení ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>				
14. týden	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>c</sup>	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Odpověď ASAS20 (ASAS40) je definována jako zlepšení o $\geq 20\%$ ( $\geq 40\%$ ) a absolutní zlepšení oproti stavu na počátku studie o $\geq 1$ jednotku ( $\geq 2$ jednotky) (rozmezí 0 až 10) ve $\geq 3$ doménách ze 4 (celkové hodnocení pacientem, celková bolest zad, funkce a zánět) a žádné zhoršení v potenciální zbývající doméně (definované jako zhoršení o $\geq 20\%$ a o $\geq 1$ jednotku ASAS20 nebo definované jako zhoršení $> 0$ jednotek ASAS40). <sup>b</sup> primární cílový parametr <sup>c</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo <sup>d</sup> mnohonásobné porovnávání/multiplicita $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo <sup>e</sup> porovnání, bez úpravy pro mnohonásobné porovnání <sup>f</sup> post-hoc analýza ve studii SELECT-AXIS 1, bez úpravy pro mnohonásobné porovnání Pro binární cílové parametry byly výsledky ve 14. týdnu hodnoceny metodou non-responder imputation (SELECT-AXIS 1) a metodou non-responder imputation v kombinaci s multiple imputation (SELECT-AXIS 2 [AS]). U kontinuálních cílových parametrů jsou výsledky ve 14. týdnu založeny na průměrné změně oproti výchozí hodnotě, stanovené metodou nejmenších čtverců pomocí analýzy smíšených modelů pro opakovaná měření.				

Ve studii SELECT-AXIS 1 byla účinnost podle cílových parametrů prezentovaných v tabulce 11 zachována po dobu 2 let.

### *Odpovědi související s fyzickou funkcí a výsledky vztahující se ke zdraví*

Pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg vykazovali v obou studiích významné zlepšení fyzických funkcí oproti stavu na počátku studie ve srovnání s placebem – hodnoceno pomocí indexu BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ve 14. týdnu. Ve studii SELECT-AXIS 1 bylo zlepšení podle BASFI zachováno po dobu 2 let.

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení celkové bolesti zad a noční bolesti zad.

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení kvality života související se zdravím a celkového zdraví – na základě měření indexu zdraví podle ASQoL a ASAS.

### *Entezitida*

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti s již přítomnou entezitidou (n=310), kteří byli léčení upadacitinibem v dávce 15 mg, ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení entezitidy – hodnoceno podle změny oproti stavu na počátku studie ve skóre MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

### *Mobilita páteře*

Ve studii SELECT-AXIS 2 (AS) vykazovali pacienti léčení upadacitinibem v dávce 15 mg ve 14. týdnu ve srovnání s placebem významné zlepšení mobility páteře – měřeno podle změny oproti stavu na počátku studie v indexu BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

### *Objektivní míra zánětu*

Známky zánětu byly hodnoceny pomocí MRI a vyjádřeny jako změna od stavu na počátku studie ve skóre SPARCC pro páteř. V obou studiích bylo ve 14. týdnu u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg ve srovnání s placebem pozorováno významné zlepšení zánětlivých příznaků na páteři. Ve studii SELECT-AXIS 1 bylo zlepšení zánětu hodnocené podle MRI zachováno po dobu 2 let.

### *Atopická dermatitida*

Účinnost a bezpečnost 15 mg a 30 mg upadacitinibu podávaného jednou denně byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích fáze 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 a AD UP) u celkem 2584 pacientů (ve věku od 12 let). Upadacitinib byl hodnocen u 344 dospívajících a 2240 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (AD), která nebyla dostatečně kontrolována lokálně podávanou léčbou. Ve výchozím stavu museli mít pacienti všechny následující hodnoty: skóre Investigator's Global Assessment (vIGA AD)  $\geq 3$  při celkovém hodnocení AD (erytém, indurace/papulace a mokvání/tvorba strupů) na škále závažnosti od 0 do 4, skóre Eczema Area and Severity Index (EASI)  $\geq 16$  (skóre hodnotící závažnost erytému, edému/papulace, exkoriací a lichenifikace na 4 různých místech těla), postižení plochy povrchu těla (BSA)  $\geq 10$  % a týdenní průměr Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)  $\geq 4$ .

Ve všech třech studiích dostávali pacienti upadacitinib po dobu 16 týdnů jednou denně v dávce 15 mg, 30 mg nebo placebo. Ve studii AD UP dostávali pacienti současně lokální kortikosteroidy (TCS). Po skončení dvojitě zaslepené fáze pokračovali pacienti, kteří byli původně randomizováni do skupin s upadacitinibem, v užívání stejné dávky až do 260. týdne. Pacienti ve skupině s placebem byli v 16. týdnu rerandomizováni v poměru 1 : 1 a užívali 15 mg nebo 30 mg upadacitinibu až do 260. týdne.

### *Výchozí charakteristiky*

Ve studiích s monoterapií (MEASURE UP 1 a 2) mělo 50,0 % pacientů výchozí skóre vIGA-AD rovno 3 (středně těžké) a 50,0 % pacientů mělo výchozí skóre vIGA-AD rovno 4 (těžké). Průměrně



výchozí skóre EASI bylo 29,3 a průměrný výchozí týdenní průměr Worst Pruritus NRS byl 7,3. Ve studii se současnou léčbou TCS (AD UP) mělo 47,1 % pacientů výchozí skóre vIGA-AD rovno 3 (středně těžké) a 52,9 % pacientů mělo výchozí skóre vIGA-AD rovno 4 (těžké). Průměrné výchozí skóre EASI bylo 29,7 a průměrný výchozí týdenní průměr Worst Pruritus NRS byl 7,2.

### Klinická odpověď

#### Studie s monoterapií (MEASURE UP 1 A MEASURE UP 2) a se současným podáváním TCS (AD UP)

Výrazně vyšší podíl pacientů léčených upadacitinibem 15 mg nebo 30 mg dosáhl v porovnání s placebem v 16. týdnu skóre vIGA-AD 0 nebo 1, EASI 75 nebo zlepšení Worst Pruritus NRS  $\geq 4$  body. Také bylo dosaženo rychlejšího zlepšení kůže (viz tabulka 12).

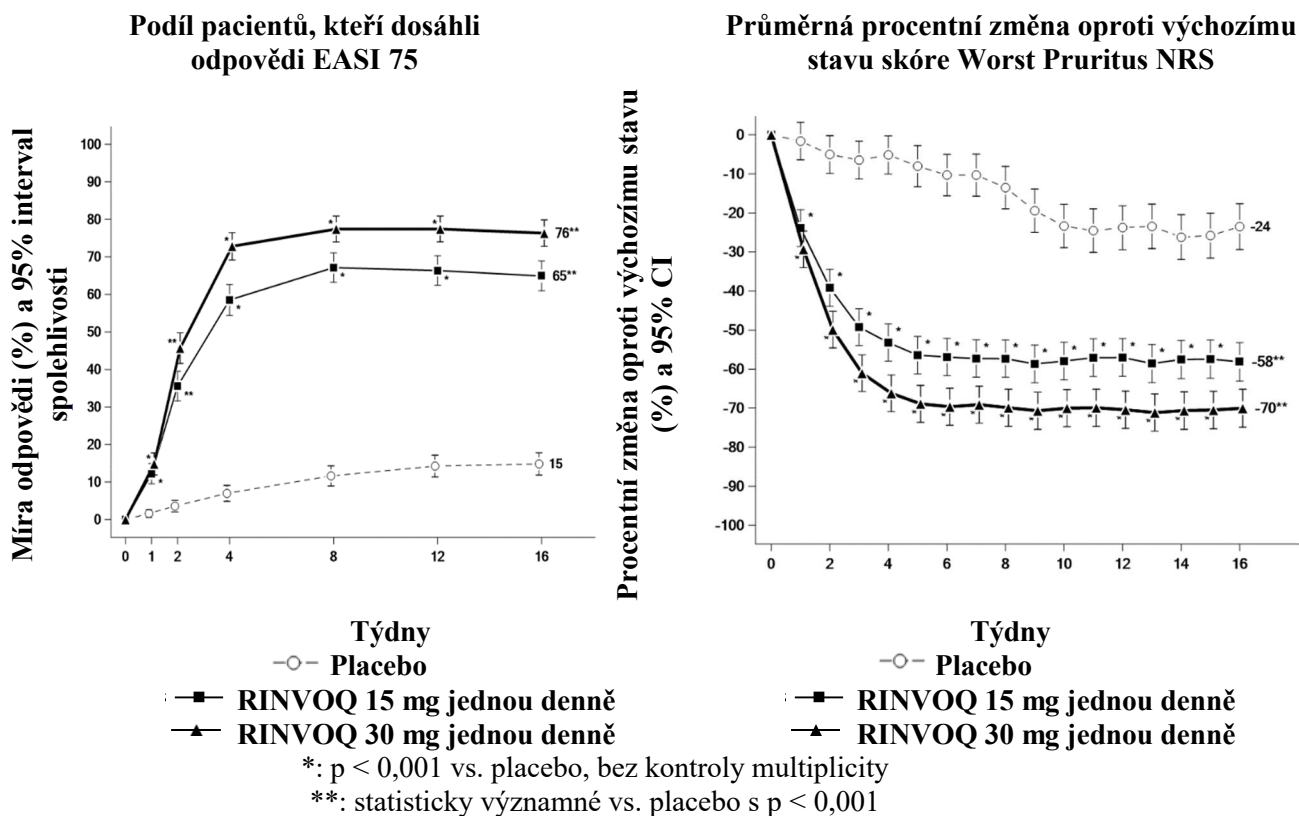
Obrázek 1 znázorňuje podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi EASI 75 a průměrné procentní změny oproti výchozímu stavu skóre Worst Pruritus NRS do 16. týdne ve studiích MEASURE UP 1 a 2.

**Tabulka 12 Výsledky účinnosti upadacitinibu**

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Počet randomizovaných subjektů	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Cílové parametry v 16. týdnu, % pacientů s odpovědí (95% CI)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>ab</sup> (koprimární)	8 (5;12)	48 <sup>d</sup> (42;54)	62 <sup>d</sup> (56;68)	5 (2;7)	39 <sup>d</sup> (33;45)	52 <sup>d</sup> (46;58)	11 (7;14)	40 <sup>d</sup> (34;45)	59 <sup>d</sup> (53;64)
EASI 75 <sup>a</sup> (koprimární)	16 (12;21)	70 <sup>d</sup> (64;75)	80 <sup>d</sup> (75;84)	13 (9;17)	60 <sup>d</sup> (54;66)	73 <sup>d</sup> (68;78)	26 (21;31)	65 <sup>d</sup> (59;70)	77 <sup>d</sup> (72;82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5;11)	53 <sup>d</sup> (47;59)	66 <sup>d</sup> (60;71)	5 (3;8)	42 <sup>d</sup> (37;48)	58 <sup>d</sup> (53;64)	13 (9;17)	43 <sup>d</sup> (37;48)	63 <sup>d</sup> (58;69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0;3)	17 % <sup>d</sup> (12;21)	27 <sup>d</sup> (22;32)	1 (0;2)	14 <sup>d</sup> (10;18)	19 <sup>d</sup> (14;23)	1 (0;3)	12 <sup>c</sup> (8;16)	23 <sup>d</sup> (18;27)
Worst Pruritus NRS <sup>c</sup> (zlepšení $\geq 4$ body)	12 (8;16)	52 <sup>d</sup> (46;58)	60 <sup>d</sup> (54;66)	9 (6;13)	42 <sup>d</sup> (36;48)	60 <sup>d</sup> (54;65)	15 (11;19)	52 <sup>d</sup> (46;58)	64 <sup>d</sup> (58;69)
<b>Parametry časného nástupu, % pacientů s odpovědí (95% CI)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (2. týden)	4 (1;6)	38 <sup>d</sup> (32;44)	47 <sup>d</sup> (42;53)	4 (1;6)	33 <sup>d</sup> (27;39)	44 <sup>d</sup> (38;50)	7 (4;10)	31 <sup>d</sup> (26;36)	44 <sup>d</sup> (38;50)
Worst Pruritus NRS (zlepšení $\geq 4$ body v 1. týdnu) <sup>c,f</sup>	0 (0;1)	15 <sup>d</sup> (11;19)	20 <sup>d</sup> (15;24)	1 (0;2)	7 <sup>d</sup> (4;11)	16 <sup>d</sup> (11;20)	3 (1;5)	12 <sup>d</sup> (8;16)	19 <sup>d</sup> (15;24)
Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Subjekty, kterým byla podána definovaná rescue terapie, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-responderi. Počet a procento subjektů, které byly vyhodnoceny jako non-responderi pro EASI 75 a vIGA-AD 0/1 v 16. týdnu z důvodu podání rescue terapie ve skupinách placebo, upadacitinibu 15 mg a upadacitinibu 30 mg, byly 132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %) ve studii MEASURE UP 1, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) ve studii MEASURE UP 2 a 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %) ve studii AD UP.									

<sup>a</sup> Na základě počtu randomizovaných subjektů.  
<sup>b</sup> Pacient s odpovědí byl definován jako pacient s vIGA-AD 0 nebo 1 („čisté“ nebo „téměř čisté“) s redukcí  $\geq 2$  body na pořadové stupnici 0–4.  
<sup>c</sup> Výsledky zobrazené v podmnžině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre Worst Pruritus NRS  $\geq 4$  ve výchozím stavu).  
<sup>d</sup> Statisticky významné vs. placebo s  $p < 0,001$ .  
<sup>e</sup>  $p < 0,001$  vs. placebo, bez kontroly multiplicity.  
<sup>f</sup> Statisticky významná zlepšení vs. placebo byla pozorována už 1 den po zahájení léčby upadacitinibem 30 mg a 2 dny po zahájení léčby upadacitinibem 15 mg ve studiích MEASURE UP 1 a 2.

**Obrázek 1 Podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi EASI 75, a průměrná procentní změna oproti výchozímu stavu skóre Worst Pruritus NRS ve studiích MEASURE UP 1 a 2**



Účinky léčby v podskupinách (hmotnost, věk, pohlaví, rasa a předchozí systémová léčba imunosupresivy) byly v souladu s výsledky celkové studované populace.

Výsledky v 16. týdnu se u pacientů léčených upadacitinibem 15 mg nebo 30 mg udržely až do 52. týdne.

**Tabulka 13 Výsledky hlášené pacienty léčenými upadacitinibem v 16. týdnu**

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Léčebná skupina						
Počet randomizovaných subjektů	281	281	285	278	276	282
<b>% pacientů s odpovědí (95% CI)</b>						
ADerm-SS bolest kůže (zlepšení o $\geq 4$ body) <sup>a</sup>	15 (10;20)	54 <sup>e</sup> (47;60)	63 <sup>e</sup> (57;69)	13 (9;18)	49 <sup>e</sup> (43;56)	65 <sup>e</sup> (59;71)
ADerm-IS spánek (zlepšení o $\geq 12$ bodů) <sup>a,c</sup>	13 (9;18)	55 <sup>e</sup> (48;62)	66 <sup>e</sup> (60;72)	12 (8;17)	50 <sup>e</sup> (44;57)	62 <sup>e</sup> (56;69)
DLQI 0/1 <sup>f</sup>	4 (2;7)	30 <sup>e</sup> (25;36)	41 <sup>e</sup> (35;47)	5 (2;7)	24 <sup>e</sup> (19;29)	38 <sup>e</sup> (32;44)
Skóre úzkosti HADS < 8 a deprese HADS < 8 <sup>d</sup>	14 (8;20)	46 <sup>e</sup> (37;54)	49 <sup>e</sup> (41;57)	11 (6;17)	46 <sup>e</sup> (38;54)	56 <sup>e</sup> (48;64)
<p>Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo, DLQI = Dermatologický index kvality života (Dermatology Life Quality Index); HADS = škála úzkosti a deprese při hospitalizaci (Hospital Anxiety and Depression Scale)</p> <p>Subjekty, kterým byla podána definovaná rescue terapie, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-responderi. Uvedené prahové hodnoty odpovídají minimálnímu klinicky významnému rozdílu (MCID) a použily se ke stanovení odpovědi.</p> <p><sup>a</sup> Výsledky zobrazené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre hodnocení &gt; MCID ve výchozím stavu).</p> <p><sup>b</sup> ADerm-IS spánek hodnotí obtížnost usínání, vliv na spánek a probouzení v noci způsobené AD.</p> <p><sup>c</sup> Výsledky zobrazené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre DLQI &gt; 1 ve výchozím stavu).</p> <p><sup>d</sup> Výsledky zobrazené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre úzkosti HADS <math>\geq 8</math> nebo deprese dle HADS <math>\geq 8</math> ve výchozím stavu).</p> <p><sup>e</sup> Statisticky významné vs. placebo s <math>p &lt; 0,001</math></p>						

### Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu byla hodnocena ve třech multicentrických, dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3: dvě replikované studie zahajovací léčby, UC-1 (U-ACHIEVE, Zahájení) a UC-2 (U-ACCOMPLISH), a studie udržovací léčby UC-3 (U-ACHIEVE, Udržování).

Aktivita onemocnění byla založena na upraveném Mayo skóre (aMS, systém Mayo skóre s výjimkou celkového hodnocení lékaře), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

### Studie zahajovací léčby (UC-1 a UC-2)

Do studie UC-1 a UC-2 bylo randomizováno 988 pacientů (473 a 515 pacientů), kteří dostávali upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně nebo placebo po dobu 8 týdnů s poměrem rozdělení léčby 2:1 a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Všichni zařazení pacienti měli středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidu definovanou jako hodnotu aMS 5 až 9 s ES 2 nebo 3 a došlo u nich dříve k selhání léčby zahrnujícímu nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci na předchozí konvenční a/nebo biologickou léčbu. Předchozí selhání léčby (minimálně 1 biologické léčby – předchozí selhání biologické léčby) bylo pozorováno u 52 % pacientů (246/473 ve studii UC-1) a u 51 % pacientů (262/515 ve studii UC-2). Předchozí selhání léčby (konvenční léčby, ale ne biologické léčby – bez předchozího selhání biologické léčby) bylo pozorováno u 48 % pacientů (227/473 ve studii UC-1) a u 49 % pacientů (253/515 ve studii UC-2).

Na počátku studie UC-1 užívalo 39 % pacientů kortikosteroidy, 1,1 % pacientů methotrexát a 68 % pacientů aminosalicyláty. Na počátku studie UC-2 užívalo 37 % pacientů kortikosteroidy, 0,6 % pacientů methotrexát a 69 % pacientů aminosalicyláty. Během studií nebylo povoleno současné užívání thiopurinu. Aktivita onemocnění byla středně těžká (aMS  $\geq 5, \leq 7$ ) u 61 % (UC-1) a 60 % (UC-2) pacientů a těžká (aMS  $> 7$ ) u 39 % (UC-1) a 40 % (UC-2) pacientů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise podle aMS v 8. týdnu. Tabulka 14 ukazuje primární a klíčové sekundární cílové parametry zahrnující klinickou odpověď, slizniční hojení, histologicko-endoskopické slizniční hojení a hluboké slizniční hojení.

**Tabulka 14 Podíl pacientů splňujících primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti v 8. týdnu ve studiích zahajovací léčby UC-1 a UC-2**

Cílový parametr	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n=154	UPA 45 mg n=319	Odlišnost léčby (95% CI)	PBO n=174	UPA 45 mg n=341	Odlišnost léčby (95% CI)
<b>Klinická remise<sup>a</sup></b>	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
<b>Klinická odpověď<sup>b</sup></b>	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
<b>Slizniční hojení<sup>c</sup></b>	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
<b>Histologicko-endoskopické slizniční hojení<sup>d</sup></b>	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %

<b>Hluboké slizniční hojení<sup>c</sup></b>	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Zkratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptované Mayo skóre, založené na systému Mayo skóre (s výjimkou celkového hodnocení lékaře), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

<sup>+</sup> Počet pacientů s „předchozím selháním biologické léčby“ ve skupině s placebem je ve studii UC-1 78 a ve studii UC-2 89, ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg ve studii UC-1 168 a ve studii UC-2 173; počet pacientů „bez předchozího selhání biologické léčby“ ve skupině s placebem je ve studii UC-1 76 a ve studii UC-2 85, ve skupině s upadacitinibem v dávce 45 mg ve studii UC-1 151 a ve studii UC-2 168.

\*  $p < 0,001$ ; upravená odlišnost léčby (95% CI)

<sup>a</sup> Podle aMS:  $SFS \leq 1$  a není větší než na počátku studie,  $RBS = 0$ ,  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability)

<sup>b</sup> Podle aMS: snížení o  $\geq 2$  body a o  $\geq 30$  % od hodnoty na počátku studie a snížení RBS o  $\geq 1$  od hodnoty na počátku studie nebo absolutní hodnota  $RBS \leq 1$

<sup>c</sup>  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability)

<sup>d</sup>  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability) a Geboes skóre  $\leq 3,1$  (značí infiltraci neutrofilů v  $< 5$  % krypt, bez destrukce krypt a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

<sup>e</sup>  $ES = 0$ , Geboes skóre  $< 2$  (značí nepřítomnost neutrofilů v kryptách nebo lamina propria, bez zvýšení v počtu eozinofilů, bez destrukce krypt a bez erozí, ulcerací a granulační tkáně)

#### *Aktivita onemocnění a příznaky*

Částečné upravené Mayo skóre (paMS) se skládá z SFS a RBS. Symptomatická odpověď podle paMS je definována jako snížení o  $\geq 1$  bod a  $\geq 30$  % od hodnoty na počátku studie a snížení v RBS o  $\geq 1$  nebo absolutní  $RBS \leq 1$ . Statisticky významné zlepšení ve srovnání s placebem podle paMS bylo pozorováno již počátkem 2. týdne (UC-1 60,1 % oproti 27,3 % a UC-2: 63,3 % oproti 25,9 %).

#### *Prodloužená zahajovací léčba*

Celkem 125 pacientů ve studii UC-1 a studii UC-2, kteří nedosáhli klinické odpovědi po 8 týdnech léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně, vstoupilo do 8týdenního otevřeného prodlouženého zahajovacího období. Po dalších 8 týdnech (celkem 16 týdnů) léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně dosáhlo 48,3 % pacientů klinické odpovědi podle aMS. Z pacientů, kteří odpovídali na 16týdenní léčbu upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně, udrželo v 52. týdnu 35,7 % pacientů klinickou odpověď podle aMS a 19,0 % pacientů dosáhlo klinické remise podle aMS pomocí udržovací léčby upadacitinibem v dávce 15 mg. 66,7 % pacientů udrželo v 52. týdnu klinickou odpověď podle aMS a 33,3 % pacientů dosáhlo klinické remise podle aMS pomocí udržovací léčby upadacitinibem v dávce 30 mg.

#### *Studie udržovací léčby (UC-3)*

Analýza účinnosti pro UC-3 byla hodnocena u 451 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle aMS pomocí 8týdenní zahajovací léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající upadacitinib 15 mg, 30 mg nebo placebo jednou denně po dobu až 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise podle aMS v 52. týdnu. Tabulka 15 ukazuje klíčové sekundární cílové parametry zahrnující udržení klinické remise, klinickou remisi bez kortikosteroidů, slizniční hojení, histologicko-endoskopické slizniční hojení a hluboké slizniční hojení.

**Tabulka 15 Podíl pacientů splňujících primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti v 52. týdnu ve studii udržovací léčby UC-3**

	<b>PBO n=149</b>	<b>UPA 15 mg n=148</b>	<b>UPA 30 mg n=154</b>	<b>Odlíšnost léčby 15 mg oproti PBO (95% CI)</b>	<b>Odlíšnost léčby 30 mg oproti PBO (95% CI)</b>
<b>Klinická remise<sup>a</sup></b>	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
<b>Udržení klinické remise<sup>b</sup></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)
Předchozí selhání biologické léčby	n=22 13,6 %	n=17 76,5 %	n=20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=32 28,1 %	n=30 49,4 %	n=38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
<b>Klinická remise bez kortikosteroidů<sup>c</sup></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)
Předchozí selhání biologické léčby	n=22 13,6 %	n=17 70,6 %	n=20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=32 28,1 %	n=30 49,4 %	n=38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
<b>Slizniční hojení<sup>d</sup></b>	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
<b>Histologicko-endoskopické slizniční hojení<sup>e</sup></b>	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %

<b>Hluboké slizniční hojení<sup>f</sup></b>	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Předchozí selhání biologické léčby <sup>+</sup>	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Bez předchozího selhání biologické léčby <sup>+</sup>	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Zkratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptované Mayo skóre, založené na systému Mayo skóre (s výjimkou celkového hodnocení lékaře), které se pohybuje v rozsahu 0 až 9 a má tři podskóre, která mohou být v rozmezí 0 (normální) až 3 (nejzávažnější): podskóre frekvence stolice (SFS), podskóre krvácení z konečníku (RBS) a podskóre centrálně kontrolované endoskopie (ES).

<sup>+</sup> Počet pacientů s „předchozím selháním biologické léčby“ je ve skupině s placebem 81, ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 71 a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 73. Počet pacientů „bez předchozího selhání biologické léčby“ je ve skupině s placebem 68, ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg 77 a ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg 81.

\*  $p < 0,001$ ; upravená odlišnost léčby (95% CI)

<sup>a</sup> Podle aMS:  $SFS \leq 1$  a není větší než na počátku studie,  $RBS = 0$ ,  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability)

<sup>b</sup> Klinická remise podle aMS v 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na konci zahajovací léčby

<sup>c</sup> Klinická remise podle aMS v 52. týdnu a stav bez podávání kortikosteroidů trvající dobu  $\geq 90$  dní bezprostředně předcházejících 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na konci zahajovací léčby

<sup>d</sup>  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability)

<sup>e</sup>  $ES \leq 1$  bez křehkosti (friability) a Geboes skóre  $\leq 3,1$  (značí infiltraci neutrofilů v  $< 5$  % krypt, bez destrukce krypt a bez erozí, ulcerací nebo granulační tkáně)

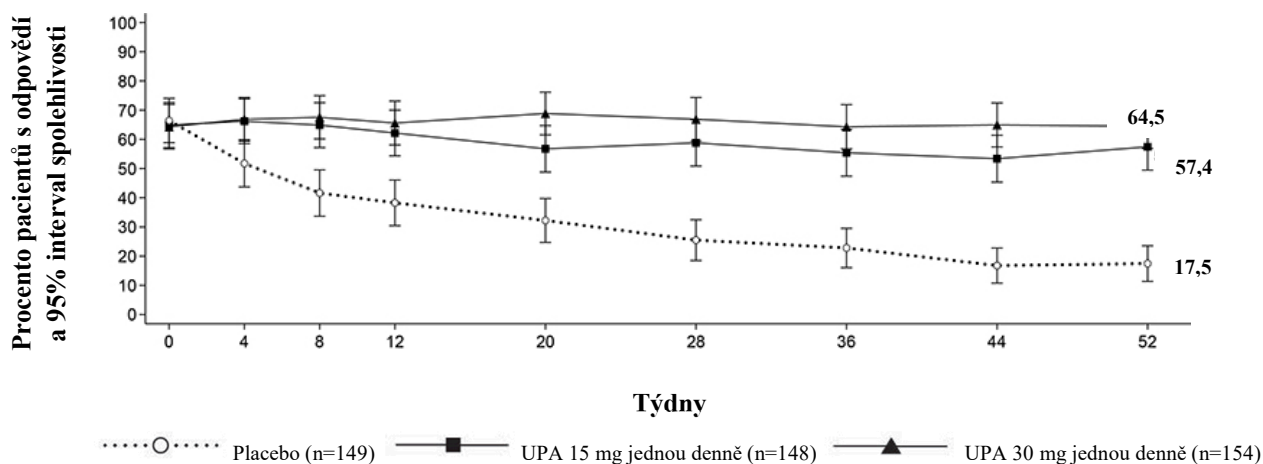
<sup>f</sup>  $ES = 0$ , Geboes skóre  $< 2$  (značí nepřítomnost neutrofilů v kryptách nebo lamina propria, bez zvýšení v počtu eozinofilů, bez destrukce krypt a bez erozí, ulcerací a granulační tkáně)

### *Příznaky onemocnění*

Symptomatické remise podle paMS definované jako  $SFS \leq 1$  a  $RBS = 0$  bylo dosaženo v průběhu času až do 52. týdne u více pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg i v dávce 30 mg jednou denně v porovnání s placebem (obrázek 2).



**Obrázek 2: Podíl pacientů se symptomatickou remisí podle částečného upraveného Mayo skóre v průběhu času ve studii udržovací léčby UC-3**



### Endoskopické vyšetření

Endoskopická remise (normalizace endoskopického vzhledu mukózy) byla definována jako ES 0. V 8. týdnu dosáhla výrazně větší část pacientů léčených upadacitinibem 45 mg jednou denně ve srovnání s placebem endoskopické remise (UC-1: 13,7 % oproti 1,3 %, UC-2: 18,2 % oproti 1,7 %). Ve studii UC-3 dosáhla výrazně větší část pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg jednou denně ve srovnání s placebem v 52. týdnu endoskopické remise (24,2 % a 25,9 % oproti 5,6 %). Udržení slizničního hojení v 52. týdnu (ES  $\leq$  1 bez křehkosti (friability)) bylo pozorováno u výrazně větší části pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg jednou denně ve srovnání s placebem (61,6 % a 69,5 % oproti 19,2 %), kteří dosáhli slizničního hojení na konci zahajovací léčby.

### Kvalita života

Pacienti léčení upadacitinibem prokázali ve srovnání s placebem výrazně větší a klinicky významné zlepšení v kvalitě života související se zdravím měřené pomocí celkového skóre dotazníku zánětlivého střevního onemocnění (IBDQ). Zlepšení byla pozorována ve všech 4 oblastech: systémové příznaky (včetně únavy), sociální funkce, emoční funkce a střevní příznaky (včetně bolesti břicha a nutkání k urgentnímu vyprazdňování). Změny v celkovém skóre IBDQ v 8. týdnu oproti výchozímu stavu byly ve studii UC-1 u upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně 55,3 a u placeba 21,7 a ve studii UC-2 u upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně 52,2 a u placeba 21,1. Změny v celkovém skóre IBDQ v 52. týdnu oproti výchozímu stavu byly 49,2 u pacientů léčených upadacitinibem 15 mg jednou denně, 58,9 u pacientů léčených upadacitinibem 30 mg jednou denně a 17,9 u pacientů léčených placebem.

### Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost upadacitinibu byly hodnoceny ve třech multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: ve dvou studiích zahajovací léčby, CD-1 (U-EXCEED) a CD-2 (U-EXCEL) a následně v 52týdenní udržovací léčbě a dlouhodobém prodloužení studie, CD-3 (U-ENDURE). Koprimaryními cílovými parametry byly klinická remise a endoskopická remise ve 12. týdnu pro CD-1 a CD-2 a v 52. týdnu pro CD-3.

Zařazení pacienti byli ve věku 18 až 75 let, se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (CD), definovanou průměrnou četností velmi měkké nebo tekuté stolice (SF)  $\geq$  4 a/nebo průměrným denním skóre bolesti břicha (APS)  $\geq$  2, centrálně odečítaným Jednoduchým endoskopickým skóre pro Crohnovu chorobu (SES-CD)  $\geq$  6 nebo  $\geq$  4 při izolovaném postižení ilea, s výjimkou zúženého komponentu. Pacienti se symptomatickými střevními strikturami nebyli do studií CD zařazení.



### Studie zahajovací léčby (CD-1 a CD-2)

Ve studiích CD-1 a CD-2 bylo 1 021 (495, resp. 526) pacientů randomizováno k podávání upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně nebo placebo po dobu 12 týdnů, přičemž podíl přiřazené léčby byl 2:1.

Ve studii CD-1 měli všichni pacienti nedostatečnou odpověď nebo netolerovali léčbu jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby). Z těchto pacientů mělo 61 % (301/495) nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo dvě nebo více biologických terapií.

Ve studii CD-2 mělo 45 % (239/526) pacientů nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo léčbu jednou nebo více biologickými terapiemi (předchozí selhání biologické léčby) a 55 % (287/526) mělo nedostatečnou odpověď nebo netolerovalo léčbu konvenčními terapiemi, ale nikoli biologickou léčbu (bez předchozího selhání biologické léčby).

Na počátku studií CD-1 a CD-2 bylo 34 % a 36 % pacientů léčeno kortikosteroidy, 7 % a 3 % pacientů imunomodulátory a 15 % a 25 % pacientů aminosalicyláty.

V obou studiích bylo u pacientů, kteří na začátku léčby dostávali kortikosteroidy, zahájeno od 4. týdne postupné snižování dávky kortikosteroidů.

Obě studie zahrnovaly 12týdenní prodloužené období léčby upadacitinibem v dávce 30 mg jednou denně pro pacienty, kterým byl podáván upadacitinib v dávce 45 mg jednou denně a kteří nedosáhli klinické odpovědi podle SF/APS ( $\geq 30\%$  pokles průměrné denní četnosti velmi měkké nebo tekuté stolice a/nebo  $\geq 30\%$  pokles průměrného denního výskytu bolesti břicha a ani jedna z těchto hodnot nebyla větší než výchozí hodnota) ve 12. týdnu.

#### *Klinická aktivita onemocnění a příznaky*

Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg ve srovnání s placebem koprimaryního cílového parametru klinické remise ve 12. týdnu (tabulka 16). Nástup účinku byl rychlý a projevil se již ve 2. týdnu (tabulka 16).

V obou studiích došlo u pacientů užívajících upadacitinib v dávce 45 mg k významně většímu zmírnění únavy oproti výchozímu stavu, měřeno skóre FACIT-F ve 12. týdnu ve srovnání s placebem.

#### *Endoskopické vyšetření*

Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg ve srovnání s placebem koprimaryního cílového parametru endoskopické odpovědi ve 12. týdnu (tabulka 16). Ve studiích CD-1 a CD-2 dosáhl hodnot SES-CD 0–2 větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 45 mg (14 %, resp. 19 %) ve srovnání s placebem (0 %, resp. 5 %).

**Tabulka 16 Podíl pacientů splňujících primární a další cílové parametry účinnosti ve studiích zahajovací léčby CD-1 a CD-2**

Studie	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO n=171	UPA 45 mg n=324	Odlišnost léčby (95% CI)	PBO n=176	UPA 45 mg n=350	Odlišnost léčby (95% CI)
<b>Koprimaryní cílové parametry ve 12. týdnu</b>						
<b>Klinická remise<sup>a</sup></b>	14 %	40 %	26 % (19; 33)*	22 %	51 %	29 % (21; 36)*
Předchozí selhání biologické léčby				n=78 14 %	n=161 47 %	33 % (22; 44)

Bez předchozího selhání biologické léčby				n=98 29 %	n=189 54 %	26 % (14; 37)
<b>Endoskopická odpověď<sup>b</sup></b>	4 %	35 %	31 % (25; 37)*	13 %	46 %	33 % (26; 40)*
Předchozí selhání biologické léčby				n=78 9 %	n=161 38 %	29 % (19; 39)
Bez předchozího selhání biologické léčby				n=98 16 %	n=189 52 %	36 % (25; 46)
<b>Další cílové parametry ve 12. týdnu</b>						
<b>Klinická remise podle CDAI<sup>c</sup></b>	21 %	39 %	18 % (10; 26)*	29 %	49 %	21 % (13; 29)*
<b>Klinická odpověď (CR-100)<sup>d</sup></b>	27 %	51 %	23 % (14; 31)*	37 %	57 %	20 % (11; 28)*
<b>Klinická remise bez kortikosteroidů<sup>a,e</sup></b>	n=60 7 %	n=108 37 %	30 % (19; 41)*	n=64 13 %	n=126 44 %	33 % (22; 44)*
<b>Endoskopická remise<sup>f</sup></b>	2 %	19 %	17 % (12; 22)*	7 %	29 %	22 % (16; 28)*
<b>Slizniční hojení<sup>g</sup></b>	n=171 0 %	n=322 17 %	17 % (13; 21)***	n=174 5 %	n=349 25 %	20 % (14; 25)***
<b>Cílové parametry časného nástupu</b>						
<b>Klinická remise ve 4. týdnu<sup>a</sup></b>	9 %	32 %	23 % (17; 30)*	15 %	36 %	21 % (14; 28)*
<b>CR-100 ve 2. týdnu<sup>d</sup></b>	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %	32 %	12 % (4; 19)**
<p>Zkratky: PBO = placebo, UPA = upadacitinib  * p &lt; 0,001, upravená odlišnost léčby (95% CI)  ** p &lt; 0,01, upravená odlišnost léčby (95% CI)  *** nominální p &lt; 0,001 porovnání UPA vs. PBO, upravená odlišnost léčby (95% CI)  <sup>a</sup> Průměrná denní SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a žádná z těchto hodnot není větší než výchozí hodnota  <sup>b</sup> Pokles hodnoty SES-CD &gt; 50 % oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby (nebo u pacientů s hodnotou SES-CD 4 na počátku studie zahajovací léčby alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby)  <sup>c</sup> CDAI &lt; 150  <sup>d</sup> Pokles alespoň o 100 bodů CDAI oproti výchozí hodnotě  <sup>e</sup> Ukončení podávání steroidu a dosažení klinické remise u pacientů, kterým byly steroidy podávány na počátku studie  <sup>f</sup> SES-CD ≤ 4 a alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě a žádné podskóre &gt; 1 u jakékoli jednotlivé proměnné  <sup>g</sup> Podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u pacientů s výchozím podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD ≥ 1</p>						

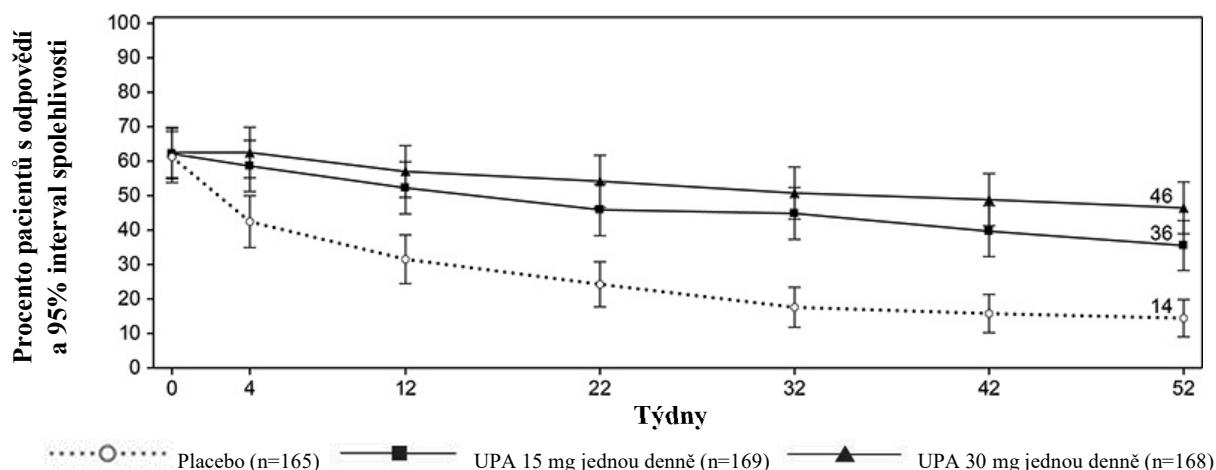
### Studie udržovací léčby (CD-3)

Analýza účinnosti studie CD-3 hodnotila 502 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle SF/APS během 12týdenní zahajovací léčby upadacitinibem v dávce 45 mg jednou denně. Pacienti byli opakovaně randomizováni na podávání udržovacího režimu buď upadacitinibu v dávce 15 mg, nebo 30 mg jednou denně nebo placebo po dobu 52 týdnů.

### *Klinická aktivita onemocnění a příznaky*

Významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg ve srovnání s placebem dosáhl koprimaryho cílového parametru klinické remise v 52. týdnu (obrázek 3, tabulka 17).

Obrázek 3 Podíl pacientů dosahujících klinické remise ve studii udržovací léčby CD-3



Pacienti, kterým byl podáván upadacitinib v dávce 30 mg, zaznamenali významně větší zmírnění únavy oproti výchozímu stavu, měřeno skóre FACIT-F v 52. týdnu v porovnání s placebem.

Tabulka 17 Podíl pacientů splňujících primární a další cílové parametry účinnosti v 52. týdnu studie udržovací léčby CD-3

Léčebná skupina	PBO <sup>+</sup> n=165	UPA 15 mg n=169	UPA 30 mg n=168	Odlišnost léčby 15 mg vs. PBO (95% CI)	Odlišnost léčby 30 mg vs. PBO (95% CI)
<b>Koprimární cílové parametry</b>					
<b>Klinická remise<sup>a</sup></b>	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*	32 % (23; 40)*
Předchozí selhání biologické léčby	n=126 9 %	n=124 32 %	n=127 43 %	24 % (14; 33)	34 % (24; 44)
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=39 33 %	n=45 44 %	n=41 59 %	12 % (-9; 33)	26 % (5; 47)
<b>Endoskopická odpověď<sup>b</sup></b>	7 %	28 %	40 %	21 % (14; 28)*	34 % (26; 41)*
Předchozí selhání biologické léčby	n=126 4 %	n=124 23 %	n=127 39 %	19 % (11; 27)	35 % (26; 44)
Bez předchozího selhání biologické léčby	n=39 18 %	n=45 40 %	n=41 44 %	22 % (3; 41)	26 % (7; 45)
<b>Další cílové parametry</b>					
<b>Klinická remise podle CDAI<sup>c</sup></b>	15 %	37 %	48 %	24 % (15; 32)*	33 % (24; 42)*
<b>Klinická odpověď (CR-100)<sup>d</sup></b>	15 %	41 %	51 %	27 % (18; 36)*	36 % (28; 45)*
<b>Klinická remise bez kortikosteroidů<sup>a,e</sup></b>	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*	30 % (21; 39)*
<b>Udržení klinické remise<sup>a,f</sup></b>	n=101 20%	n=105 50%	n=105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
<b>Endoskopická remise<sup>g</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*

<b>Slizniční hojení<sup>h</sup></b>	n=164 4%	n=167 13%	n=168 24%	10% (4; 16) <sup>***</sup>	21% (14; 27) <sup>***</sup>
<b>Hluboká remise<sup>a,i</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4; 16) <sup>**</sup>	18% (11; 25) <sup>*</sup>

Zkratky: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

<sup>+</sup> Skupina s placebem zahrnovala pacienty, kteří dosáhli klinické odpovědi podle SF/APS s upadacitinibem v dávce 45 mg na konci studie zahajovací léčby a byli randomizováni na podávání placeba na začátku udržovací léčby

<sup>\*</sup> p < 0,001, upravená odlišnost léčby (95% CI)

<sup>\*\*</sup> p < 0,01, upravená odlišnost léčby (95% CI)

<sup>\*\*\*</sup> nominální p < 0,001 porovnání UPA vs. PBO, upravená odlišnost léčby (95% CI)

<sup>a</sup> Průměrná denní SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a žádná z těchto hodnot není větší než výchozí hodnota

<sup>b</sup> Pokles hodnoty SES-CD > 50 % oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby (nebo u pacientů s hodnotou SES-CD 4 na počátku studie zahajovací léčby alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě ve studii zahajovací léčby)

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> Pokles CDAI o ≥ 100 bodů oproti výchozí hodnotě

<sup>e</sup> Bez kortikosteroidů po dobu 90 dní před 52. týdnem a dosažení klinické remise. V podmnožině pacientů, kteří byli na kortikosteroidech na počátku zahajovací léčby, bylo 38 % (n=63) ve skupině s upadacitinibem v dávce 15 mg, 38 % (n=63) ve skupině s upadacitinibem v dávce 30 mg a 5 % (n=61) ve skupině s placebem bez kortikosteroidů po dobu 90 dní před 52. týdnem a v klinické remisi

<sup>f</sup> Definováno jako dosažení klinické remise v 52. týdnu u pacientů, kteří dosáhli klinické remise na počátku studie udržovací léčby

<sup>g</sup> SES-CD ≤ 4 a alespoň 2bodový pokles oproti výchozí hodnotě a žádné podskóre > 1 u jakékoli jednotlivé proměnné

<sup>h</sup> Podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD 0 u pacientů s výchozím podskóre ulcerovaného povrchu SES-CD ≥ 1

<sup>i</sup> Klinická remise a endoskopická remise

Pacientům bez klinické odpovědi podle SF/APS při zahajovací léčbě upadacitinibem ve 12. týdnu v CD-1 a CD-2 (122 pacientů) byl podáván upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně po dobu dalších 12 týdnů. Z těchto pacientů dosáhlo 53 % klinické odpovědi ve 24. týdnu. Z pacientů, kteří reagovali na prodlouženou dobu léčby a pokračovali v udržovací léčbě upadacitinibem v dávce 30 mg, dosáhlo 25 % klinické remise a 22 % endoskopické odpovědi v 52. týdnu.

### Endoskopické vyšetření

Ve studii CD-3 dosáhl významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg v 52. týdnu v porovnání s placebem koprimaryního cílového parametru endoskopické odpovědi (tabulka 17). Kromě endoskopických cílových parametrů popsanych v tabulce 17 dosáhl v 52. týdnu SES-CD 0–2 větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg (11 %, resp. 21 %) ve srovnání s placebem (3 %). Mezi pacienty užívajícími steroidy na počátku léčby bylo endoskopické remise bez kortikosteroidů dosaženo v 52. týdnu u většího podílu pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg a 30 mg (17 %, resp. 25 %) ve srovnání s placebem (3 %).

### Vymizení extra-intestinálních projevů

Vymizení extra-intestinálních projevů v 52. týdnu bylo ve vyšší míře pozorováno u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg (25 %) a ve významně vyšší míře u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 30 mg (36 %) v porovnání s placebem (15 %).

### Záchranná léčba

Ve studii CD-3 mohli pacienti, u nichž se během udržovací léčby objevila nedostatečná odpověď nebo došlo ke ztrátě odpovědi, podstoupit záchrannou léčbu upadacitinibem v dávce 30 mg. Z pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s upadacitinibem v dávce 15 mg a podstoupili záchrannou léčbu

upadacitinibem v dávce 30 mg po dobu nejméně 12 týdnů, dosáhlo 84 % (76/90) klinické odpovědi podle SF/APS a 48 % (43/90) dosáhlo klinické remise 12 týdnů po zahájení záchranné léčby.

#### Výsledky hodnocení kvality života související se zdravím

Pacienti léčení upadacitinibem dosáhli většího zlepšení kvality života souvisejícího se zdravím (HRQOL) dle celkového skóre dotazníku pro zánětlivá onemocnění (IBDQ) ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre byla zaznamenána ve všech 4 oblastech: systémové příznaky (včetně únavy) a střevní příznaky (včetně bolesti břicha a nutkání k urgentnímu vyprazdňování) a taktéž sociální a emoční funkce. Změny celkového skóre IBDQ ve 12. týdnu při podávání upadacitinibu v dávce 45 mg jednou denně oproti placebo byly 46,0 a 21,6 ve studii CD-1 a 46,3 a 24,4 ve studii CD-2. Změny v celkovém skóre IBDQ v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byly 59,3, 64,5 a 46,4 u pacientů léčených upadacitinibem v dávce v 15 mg, 30 mg jednou denně, resp. placebem.

#### Pediatrická populace

Celkem 344 dospívajících ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou bylo ve třech studiích fáze 3 randomizováno do skupin, které dostávaly buď 15 mg (n=114), nebo 30 mg (n=114) upadacitinibu, nebo odpovídající placebo (n=116) v monoterapii nebo v kombinaci s lokálně podávanými kortikosteroidy. Účinnost u dospívajících a dospělých byla konzistentní. Bezpečnostní profil u dospívajících byl obecně podobný profilu u dospělých s nárůstem míry výskytu některých nežádoucích účinků v závislosti na navýšení dávky, včetně neutropenie a herpes zoster. U obou dávek byla míra neutropenie u dospívajících ve srovnání s dospělými mírně zvýšená. Výskyt herpes zoster u dospívajících při dávce 30 mg byl srovnatelný s výskytem u dospělých. Bezpečnost a účinnost dávky 30 mg u dospívajících se stále zkoumá.

#### **Tabulka 18 Výsledky účinnosti upadacitinibu u dospívajících v 16. týdnu**

Studie	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Léčebná skupina						
Počet randomizovaných dospívajících subjektů	40	42	36	33	40	39
<b>% pacientů s odpovědí (95% CI)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Worst Pruritus NRS <sup>c</sup> (zlepšení o ≥ 4 body)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Zkratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Subjekty, kterým byla podána definovaná rescue terapie, nebo subjekty s chybějícími daty byly statisticky vyhodnoceny jako non-responderi. <sup>a</sup> Na základě počtu randomizovaných subjektů <sup>b</sup> Pacient s odpovědí byl definován jako pacient s vIGA-AD 0 nebo 1 („čisté“ nebo „téměř čisté“) s redukcí o ≥ 2 body na pořadové stupnici 0–4. <sup>c</sup> Výsledky zobrazené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti se skóre Worst Pruritus NRS ≥ 4 ve výchozím stavu).						

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem RINVOQ u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u chronické idiopatické artritidy (včetně revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, spondylartritidy a juvenilní idiopatické artritidy), atopické dermatitidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice upadacitinibu v plazmě jsou úměrné dávce v terapeutickém rozmezí. Ustáleného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo během 4 dnů s minimální akumulací po opakovaném podávání jednou denně.

### Absorpce

Po perorálním podání upadacitinibu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním je upadacitinib absorbován s mediánem  $T_{max}$  2 až 4 hodiny. Souběžné podávání upadacitinibu s jídlem s vysokým obsahem tuku nemělo klinicky významný účinek na expozici upadacitinibu (zvýšení AUC o 29 % a  $C_{max}$  o 39 % až 60 %). V klinických studiích byl upadacitinib podáván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2). *In vitro* je upadacitinib substrátem pro efluxní transportéry P-gp a BCRP.

### Distribuce

Upadacitinib se z 52 % váže na plazmatické proteiny. Upadacitinib je rovnoměrně distribuován mezi plazmatické a krevní buněčné složky, jak ukazuje poměr krve k plazmě 1,0.

### Metabolismus

Metabolismus upadacitinibu je zprostředkován CYP3A4 s potenciálním malým příspěvkem CYP2D6. Farmakologická aktivita upadacitinibu je přisuzována mateřské molekule. Ve studii s radioaktivně značenými látkami představoval nezměněný upadacitinib 79 % celkové radioaktivity v plazmě, zatímco hlavní metabolit (produkt monooxidace následovaný glukuronidací) představoval 13 % celkové plazmatické radioaktivity. Nebyly identifikovány žádné aktivní metabolity upadacitinibu.

### Eliminace

Po podání jedné dávky [ $^{14}C$ ]-upadacitinibu ve formě roztoku s okamžitým uvolňováním byl upadacitinib vyloučen převážně jako nezměněná původní látka v moči (24 %) a stolici (38 %). Přibližně 34 % dávky upadacitinibu bylo vyloučeno jako metabolity. Průměrný poločas eliminace upadacitinibu se pohyboval od 9 do 14 hodin.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

AUC upadacitinibu byla o 18 % vyšší u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), o 33 % vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a o 44 % vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.  $C_{max}$  upadacitinibu byla podobná u subjektů s normální a zhoršenou funkcí ledvin. Mírná nebo středně těžká porucha funkce ledvin nemá žádný klinicky významný účinek na expozici upadacitinibu (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Lhká (Child-Pugh skóre A) až středně těžká (Child-Pugh skóre B) porucha funkce jater nemá na expozici upadacitinibu klinicky významný účinek. AUC upadacitinibu byla u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater o 28 % a 24 % vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.  $C_{max}$  upadacitinibu se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater nezměnila a byla o 43 % vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. Upadacitinib nebyl u subjektů s těžkou (Child-Pugh skóre C) poruchou funkce jater studován.

## *Pediatrická populace*

Farmakokinetika upadacitinibu nebyla dosud u pediatrických pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou hodnocena (viz bod 4.2).

Farmakokinetika upadacitinibu a koncentrace v ustáleném stavu jsou u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do 17 let s atopickou dermatitidou podobné. Dávkování u dospívajících pacientů s hmotností 30 kg až < 40 kg bylo stanoveno pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace.

Farmakokinetika upadacitinibu u pediatrických pacientů (ve věku < 12 let) s atopickou dermatitidou nebyla dosud stanovena.

## *Vnitřní faktory*

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa a etnicita neměly klinicky významný účinek na expozici upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitinibu je u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou, atopickou dermatitidou, ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou konzistentní.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve 2leté studii kancerogenity u potkanů Sprague-Dawley nebyl upadacitinib při expozici (na základě AUC) přibližně 4krát a 10krát vyšší než klinická dávka 15 mg, 2krát a 5krát vyšší než klinická dávka 30 mg a 1,7krát a 4krát vyšší než klinická dávka 45 mg u samců a samic potkanů Sprague-Dawley kancerogenní. Ve 26týdenní studii kancerogenity u transgenních myší CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic nebyl upadacitinib kancerogenní.

Na základě výsledků *in vitro* a *in vivo* testů na genové mutace a chromozomální aberace nebyl upadacitinib mutagenní ani genotoxický.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje neměl upadacitinib vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů při expozicích až přibližně 17krát a 34krát vyšších než maximální doporučená dávka (MRHD) 45 mg u mužů a žen na základě AUC ve studii plodnosti a časného embryonálního vývoje. Zvýšení resorpce plodu související s dávkou a postimplantačními ztrátami v této studii plodnosti u potkanů byly přičítány vývojovým/teratogenním účinkům upadacitinibu. Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány při expozicích pod klinickou expozicí (na základě AUC). Postimplantační ztráty byly pozorovány při expozicích 9krát vyšších než klinická expozice při MRHD 45 mg (na základě AUC).

Ve studiích embryo-fetálního vývoje na zvířatech byl upadacitinib teratogenní u potkanů i králíků. Upadacitinib vedl ke zvýšení incidence malformací kostry u potkanů při 1,6, 0,8 a 0,6násobku klinické expozice (na základě AUC) při dávkách 15 mg, 30 mg a 45 mg (MRHD). U králíků bylo pozorováno zvýšení incidence kardiovaskulárních malformací při 15, 7,6 a 6násobku klinické expozice při dávkách 15 mg, 30 mg a 45 mg (na základě AUC).

Po podání upadacitinibu kojícím potkanům se koncentrace upadacitinibu v mléce v průběhu času obecně rovnaly koncentracím v plazmě, s přibližně 30násobně vyšší expozicí v mléce vzhledem k mateřské plazmě. Přibližně 97 % materiálu souvisejícího s upadacitinibem v mléce byla původní molekula upadacitinibu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Hypromelóza  
Mannitol  
Kyselina vinná  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E 171)  
Černý oxid železitý (E 172) (pouze u 15 mg)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze u 45 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním v blistrech: 2 roky  
Tablety s prodlouženým uvolňováním v lahvičkách: 3 roky

#### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním v blistrech: 2 roky  
Tablety s prodlouženým uvolňováním v lahvičkách: 3 roky

#### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Uchovávejte v původním blistru nebo původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním nebo ve vícenásobných baleních obsahujících 84 tablet s prodlouženým uvolňováním (3 balení po 28 tabletách).



HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Velikost balení: 1 lahvička (30 tablet s prodlouženým uvolňováním) nebo 3 lahvičky (90 tablet s prodlouženým uvolňováním).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Velikost balení: 1 lahvička (30 tablet s prodlouženým uvolňováním) nebo 3 lahvičky (90 tablet s prodlouženým uvolňováním).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluorethylen – Al kalendářní blistry v baleních obsahujících 28 tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahvičky s vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem v krabičce obsahující 28 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

a

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
NIZOZEMSKO

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán pro řízení rizik (RMP)**

MAH uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí před uvedením přípravku RINVOQ na trh v každém členském státě dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu.

Cílem programu je zvýšení povědomí zdravotnických pracovníků a pacientů o rizicích závažných a oportunních infekcí včetně TBC, herpes zoster, fetálních malformací (riziko otěhotnění), MACE, tromboembolických onemocnění a malignit, a jak tato rizika zvládat.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek RINVOQ uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci/ošetřovatelé, u nichž se očekává, že předepíší, budou vydávat nebo používat přípravek RINVOQ, obdrželi následující:

**Edukační materiál pro lékaře, který obsahuje:**

- Souhrn údajů o přípravku
- Doporučení pro předepisujícího lékaře/zdravotnické pracovníky
- Kartu pacienta

**Doporučení pro předepisujícího lékaře/zdravotnické pracovníky, které obsahuje tyto klíčové prvky:**

- Obecný úvod s informacemi pro předepisujícího lékaře, které pomohou při diskuzi s pacienty při předepisování upadacitinibu. Brožura také informuje o krocích, které lze podniknout ke snížení rizika pacienta pro klíčové bezpečnostní aspekty upadacitinibu
- Poskytnutí informací o indikacích a dávkování vymezených možnosti používání upadacitinibu
- Použití u pacientů ve věku 65 let a starších
  - Zdůraznění rizik u těchto pacientů a užívání dávky 15 mg.
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky, jak informovat pacienty o důležitosti Karty pacienta
- *Riziko závažných a oportunních infekcí včetně TBC*
  - Popis rizika infekcí během léčby upadacitinibem
  - Popis zvýšeného rizika závažných infekcí u pacientů ve věku 65 let a starších
  - Detaily, jak snížit riziko infekce specifickými klinickými prostředky (která laboratorní vyšetření jsou nevyhnutelná před zahájením léčby upadacitinibem, screening tuberkulózy (TBC) a očkování pacienta v souladu s lokálními pokyny a přerušení léčby upadacitinibem v případě výskytu infekce)
  - Pokyny, že je třeba vyhnout se očkování živými vakcínami (např. Zostavax) před a během léčby upadacitinibem
  - Pokyny, jak poradit pacientům ohledně známek/příznaků infekce, kterých si mají být vědomi, aby byli schopni rychle vyhledat lékařskou pomoc.
- *Riziko herpes zoster*
  - Popis rizika herpes zoster během léčby upadacitinibem
  - Pokyny, jak poradit pacientům ohledně známek/příznaků infekce, kterých si mají být vědomi, aby byli schopni rychle vyhledat lékařskou pomoc.
- *Riziko malformace plodu*
  - Popis teratogenity upadacitinibu u zvířat
  - Detaily, jak snížit riziko expozice během těhotenství u pacientek, které by mohly otěhotnět, na základě následujícího: upadacitinib je během těhotenství kontraindikován. Pacientky, které mohou otěhotnět, mají být upozorněny na používání vhodné antikoncepce během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Doporučení pacientkám, aby okamžitě informovaly svého lékaře, pokud se domnívají, že by mohly být těhotné nebo pokud je těhotenství potvrzeno.

- *Riziko MACE (významných nežádoucích srdečních příhod)*
  - U pacientů s vysokým rizikem MACE má být upadacitinib používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné vhodné alternativy léčby, a s příklady pacientů s vysokým rizikem
  - Popis rizik hyperlipidemie během léčby upadacitinibem
  - Detaily týkající se monitorování hladin lipidů a zvládnání jejich zvýšených hladin podle klinických pokynů.
- *Riziko VTE (hluboké žilní trombózy)*
  - Příklady rizikových faktorů, spojených s vyšším rizikem VTE, vyžadujících pozornost během léčby upadacitinibem
  - Důraz na opatrnost u pacientů s vysokým rizikem během léčby upadacitinibem
  - Nutnost pravidelného vyšetřování pacientů k přehodnocení změn rizika VTE
  - Popis nutnosti ukončení léčby upadacitinibem, rozvoje a vhodné léčby VTE, pokud se rozvinou klinické příznaky hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie.
- *Riziko malignit*
  - U pacientů s vysokým rizikem výskytu malignit má být upadacitinib používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné vhodné alternativy léčby, a s příklady pacientů s vysokým rizikem
  - Připomenutí nutnosti pravidelného kožního vyšetření pacientů.
- *Riziko gastrointestinální perforace*
  - Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů s rizikem gastrointestinální perforace, s příklady pacientů s rizikem.
  - Připomenutí, že pacienti, u kterých se nově objeví břišní známky a příznaky, mají být okamžitě vyšetřeni z důvodu včasné identifikace divertikulitidy nebo gastrointestinální perforace.

### **Informace o použití upadacitinibu při středně těžké až těžké AD (atopické dermatitidě)**

#### **Dávka 30 mg upadacitinibu v indikaci AD**

- Popis nárůstu rizika závažných infekcí a herpes zoster v závislosti na dávce upadacitinibu
- Popis nárůstu rizika NMSC a malignit v závislosti na dávce
- Popis rizika zvýšení plazmatických lipidů v závislosti na dávce upadacitinibu
- Upozornění, že dávka 30 mg se u některých populací nedoporučuje (pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienti, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4)
- Zdůraznění, že při léčbě upadacitinibem má být používána nejnižší účinná dávka.

#### **Používání upadacitinibu u dospívajících ve věku od 12 let**

- Připomenutí, že v závislosti na lokálních vacinačních pokynech lze u dospívajících zvažovat živé atenuované vakcíny (tj. varicella, MMR, BCG). Upozornění, že tyto vakcíny se nemají podávat bezprostředně před léčbou nebo v průběhu léčby upadacitinibem
- Dospívajícím je nutno připomenout možná rizika spojená s těhotenstvím a správné používání účinné antikoncepce
- Doporučení dospívajícím pacientkám před první menstruací, resp. jejich opatrovníkům, aby v případě nástupu první menstruace informovaly lékaře.

### **Informace o použití upadacitinibu při středně těžké až těžké ulcerózní kolitidě (UC) nebo Crohnově chorobě (CD)**

- Připomenutí kontroly podávání zahajovací a udržovací dávky v informaci o přípravku
- Popis nárůstu rizika závažných infekcí a herpes zoster v závislosti na dávce upadacitinibu
- Popis nárůstu rizika NMSC a malignit v závislosti na dávce
- Připomenutí týkající se zahajovací a udržovací dávky v určitých populacích (pacienti užívající silné inhibitory CYP3A4 a pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin)
- Zdůraznění, že při léčbě upadacitinibem má být používána nejnižší účinná dávka.

Budou zahrnuty pokyny k hlášení nežádoucích účinků.

Budou zahrnuty pokyny pro přístup k odborným informacím pro zdravotnické pracovníky v digitální formě, pokud je to relevantní.

Balíček pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Kartu pacienta
  
- **Karta pacienta** obsahuje tyto klíčové zprávy:
  - Kontaktní údaje lékaře předepisujícího upadacitinib
  - Doporučení, aby pacienti nosili Kartu pacienta u sebe a sdíleli ji se zdravotnickými pracovníky zapojenými do jejich péče (tj. lékaři jiní než ti, kteří upadacitinib předepsali, zdravotničtí pracovníci na pohotovosti atd.)
  - Popis známek/příznaků infekcí, kterých si musí být pacient vědom, a nutnost upozornit na ně svého ošetřujícího lékaře:
    - Informace pro pacienty a jejich ošetřující lékaře o riziku živých vakcín, pokud jsou podávány během léčby upadacitinibem; uvedení příkladů živých vakcín
  - Popis specifických rizik, o kterých je třeba informovat pacienty a lékaře podílející se na jejich léčbě včetně:
    - Riziko onemocnění srdce:
      - Popis známek/příznaků onemocnění srdce, kterých by si pacienti měli být vědomi, aby vyhledali lékařskou pomoc
  - Připomenutí týkající se používání antikoncepce, kontraindikace upadacitinibu během těhotenství a nutnosti upozornit svého lékaře, pokud pacientka během užívání upadacitinibu otěhotní
  - Popis známek/příznaků hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie, kterých by si pacienti měli být vědomi, aby mohli vyhledat lékařskou pomoc
  - Připomenutí rizika nádorového onemocnění včetně kožních nádorů a nutnost informovat lékaře v případě zaznamenání jakýchkoli kožních změn.
  - Riziko trhliny ve střevě – popis známek/příznaků, kterých by si měl být pacient vědom, aby mohl vyhledat lékařskou pomoc.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (samostatná krabička)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička vícenásobného balení pro 84 tablet (včetně blue boxu)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 84 (3 balení po 28) tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička vícenásobného balení pro 84 tablet (bez blue boxu)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním.  
Součást vícenásobného balení, samostatně neprodejná.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 98 tablet

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní krabička pro 49 tablet (balení obsahující 98 tablet)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE NA MÍSTĚ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po Út St Čt Pá So Ne

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku (balení po 30 a 90 tabletách)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinqoq 15 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Štítek na lahvičce

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Důležité otevřít

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (samostatná krabička)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinqoq 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro 98 tablet

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

98 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinqoq 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní krabička pro 49 tablet (balení obsahující 98 tablet)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

49 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po Út St Čt Pá So Ne

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku (balení po 30 a 90 tabletách)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinqoq 30 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Štítek na lahvičce

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Je důležité otevřít

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s blistry/lahvičkou

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 45 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Bude uveden QR kód

Další informace a podporu pro přípravek RINVOQ naleznete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1404/010  
EU/1/19/1404/011

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rinvoq 45 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po Út St Čt Pá So Ne

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROSTŘEDNÍM OBALU

Štítek na lahvičce

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
upadacitinib

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 45 mg upadacitinibu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nekousejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji vcelku.**

**Vysoušedlo nepolykejte.**

Důležité otevřít

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původní lahvičce a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**  
**RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**  
**RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním**

upadacitinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek RINVOQ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RINVOQ užívat
3. Jak se přípravek RINVOQ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RINVOQ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek RINVOQ a k čemu se používá**

Přípravek RINVOQ obsahuje léčivou látku upadacitinib. Patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory Janusových kináz. Tím, že snižuje v těle aktivitu enzymu zvaného „Janusova kináza“, přípravek RINVOQ snižuje zánět u následujících onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Psoriatická artritida
- Axiální spondylartritida
  - Neradiografická axiální spondylartritida
  - Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida)
- Atopická dermatitida
- Ulcerózní kolitida
- Crohnova choroba

#### Revmatoidní artritida

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Revmatoidní artritida je onemocnění, které způsobuje zánět kloubů. Pokud máte středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidu, mohou Vám být nejprve podány jiné léky, z nichž jeden bude obvykle methotrexát. Pokud tyto léky nefungují dostatečně, dostanete k léčbě revmatoidní artritidy přípravek RINVOQ buď samostatně, nebo v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek RINVOQ může pomoci zmírnit bolest, ztuhlost a otoky kloubů, snížit únavu a zpomalit poškození kostí a chrupavek v kloubech. Tyto účinky Vám mohou pomoci provádět Vaše běžné každodenní činnosti a zlepšit tak kvalitu Vašeho života.

#### Psoriatická artritida

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s psoriatickou artritidou. Psoriatická artritida je onemocnění, které způsobuje zánět kloubů a psoriázu (lupénku). Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud tyto léky nefungují dostatečně, dostanete k léčbě psoriatické artritidy přípravek RINVOQ buď samostatně, nebo v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek RINVOQ může pomoci zmírnit bolest, ztuhlost a otoky v kloubech a kolem nich, bolest a ztuhlost páteře, psoriatickou kožní vyrážku a únavu a může zpomalit poškození kostí a chrupavek ve Vašich kloubech. Tyto účinky Vám mohou pomoci provádět běžné každodenní činnosti a zlepšit tak Vaši kvalitu života.

#### Axiální spondylartritida (neradiografická axiální spondylartritida a ankylozující spondylitida)

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s axiální spondylartritidou. Axiální spondylartritida je onemocnění, které primárně způsobuje zánět páteře. Pokud máte aktivní axiální spondylartritidu, mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud tyto léky nefungují dostatečně, dostanete k léčbě axiální spondylartritidy přípravek RINVOQ.

Přípravek RINVOQ může pomoci zmírnit bolest zad, ztuhlost a zánět páteře. Tyto účinky Vám mohou pomoci provádět běžné každodenní činnosti a zlepšit tak Vaši kvalitu života.

#### Atopická dermatitida

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, která je také známa jako atopický ekzém. Přípravek RINVOQ lze používat společně s léky na ekzém, které aplikujete na kůži, nebo ho lze používat samostatně.

Užívání přípravku RINVOQ může zlepšit stav Vaší pokožky a snížit svědění a zarudnutí. Přípravek RINVOQ může zlepšit příznaky bolesti, úzkosti a deprese, které mohou mít lidé s atopickou dermatitidou. Přípravek RINVOQ také může zlepšit poruchy spánku a celkovou kvalitu života.

#### Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu nebo ji netolerovali.

Přípravek RINVOQ pomáhá snižovat známky a příznaky onemocnění včetně krvavé stolice, bolesti břicha a potřeby spěšně a mnohokrát chodit na toaletu. Tyto účinky Vám mohou umožnit provádět běžné každodenní činnosti a také mohou snížit Vaši únavu.

#### Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění, které může postihnout jakoukoli část trávicího traktu, ale nejčastěji postihuje střevo. Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s Crohnovou chorobou, kteří nedostatečně reagovali na předchozí léčbu nebo ji nesnášeli.

Přípravek RINVOQ pomáhá zmírnit známky a příznaky onemocnění včetně potřeby spěšně a mnohokrát chodit na toaletu, bolesti břicha a zánětu střevní sliznice. Tyto účinky Vám mohou umožnit provádět běžné každodenní činnosti a také mohou snížit Vaši únavu.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RINVOQ užívat

### Neužívejte přípravek RINVOQ

- jestliže jste alergický(á) na upadacitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte závažnou infekci (jako je zápal plic nebo bakteriální kožní infekce)
- jestliže máte aktivní tuberkulózu (TBC)
- jestliže máte závažné problémy s játry
- jestliže jste těhotná (viz bod Těhotenství, kojení a antikoncepce)

### Upozornění a opatření

Před léčbou přípravkem RINVOQ a během ní se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte infekci nebo často trpíte infekcí. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky jako horečka, rány na kůži, pocit neobvyklé únavy nebo problémy se zuby, protože to mohou být známky infekce. Přípravek RINVOQ může snížit schopnost Vašeho těla bojovat s infekcemi a může stávající infekci zhoršit nebo zvýšit pravděpodobnost, že dostanete novou infekci. Pokud máte cukrovku nebo jste ve věku 65 let či starší, může u Vás existovat zvýšené riziko výskytu infekce
- měl(a) jste tuberkulózu nebo jste byl(a) v úzkém kontaktu s někým s tuberkulózou. Před zahájením léčby přípravkem RINVOQ Vám lékař provede test na tuberkulózu a může Vás znovu otestovat během léčby
- měl(a) jste infekci herpes zoster (pásový opar), protože přípravek RINVOQ může umožnit její opětovný výskyt. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví bolestivá kožní vyrážka s puchýři, protože to mohou být příznaky pásového oparu
- měl(a) jste v minulosti hepatitidu (žloutenku) typu B nebo C
- nedávno jste podstoupil(a) nebo plánujete očkování (imunizaci) – je to proto, že živé vakcíny se při užívání přípravku RINVOQ nedoporučují
- máte nebo jste v minulosti měl(a) rakovinu, kouříte nebo jste v minulosti kouřil(a), protože lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek RINVOQ vhodný
- u pacientů užívajících přípravek RINVOQ byly pozorovány kožní nádory jiného typu než melanom. Lékař Vám může doporučit, abyste během užívání přípravku RINVOQ pravidelně podstupoval(a) vyšetření kůže. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající léze změní vzhled, sdělte to svému lékaři
- máte nebo jste v minulosti měl(a) problémy se srdcem, protože lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek RINVOQ vhodný
- Vaše játra nefungují tak dobře, jak by měla
- měl(a) jste dříve krevní sraženiny v žilách na nohou (hluboká žilní tromboza) nebo v plicích (plicní embolie) nebo máte zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění (například: pokud jste nedávno podstoupil(a) větší operaci, pokud užíváte hormonální antikoncepci / hormonální substituční léčbu, pokud je u Vás nebo u Vašich blízkých příbuzných zjištěna porucha srážlivosti krve). Lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek RINVOQ vhodný. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás náhle objeví dušnost nebo potíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo bolest v horní části zad, otok nohy nebo paže, bolest nohy nebo citlivost, zčervenání či jiná barva nohy či paže, protože to mohou být známky krevních sraženin v žilách
- máte problémy s ledvinami
- máte nevysvětlitelnou bolest žaludku (břicha), máte nebo jste měl(a) divertikulitidu (bolestivé zánětlivé onemocnění střevních výchlípek) nebo vředy na sliznici žaludku či střeva, či užíváte nesteroidní protizánětlivé léky.

Okamžitě informujte lékaře, pokud si všimnete některého z následujících závažných nežádoucích účinků:

- příznaky, jako je vyrážka (kopřivka), potíže s dýcháním nebo otok rtů, jazyka či hrdla, můžete mít alergickou reakci. Někteří lidé užívající přípravek RINVOQ měli závažné alergické reakce. Pokud máte některý z těchto příznaků během léčby přípravkem RINVOQ, přestaňte přípravek RINVOQ užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc
- silná bolest žaludku, zvláště doprovázená horečkou, pocitem na zvracení a zvracením.

### **Krevní testy**

Před zahájením léčby přípravkem RINVOQ nebo během léčby bude třeba provést krevní testy. Je to kvůli kontrole nízkého počtu červených krvinek (anemie), nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie nebo lymfopenie), vysokého krevního tuku (cholesterolu) nebo vysokých hladin jaterních enzymů. Testy mají ověřit, že Vám léčba přípravkem RINVOQ nebude způsobovat problémy.

### **Starší pacienti**

U pacientů ve věku od 65 let byl pozorován vyšší výskyt infekce. Jakmile si všimnete jakýchkoli známek nebo příznaků infekce, sdělte to svému lékaři.

Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko infekcí, problémů se srdcem včetně infarktu srdce a některých typů nádorových onemocnění. Lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek RINVOQ vhodný.

### **Děti a dospívající**

Přípravek RINVOQ se nedoporučuje používat u dětí ve věku do 12 let nebo dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 30 kg s atopickou dermatitidou. V této skupině pacientů nebyly provedeny potřebné studie.

Přípravek RINVOQ se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, axiální spondylartritidou (neradiografickou axiální spondylartritidou a ankylozující spondylitidou), ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou. V této věkové skupině nebyly provedeny potřebné studie.

### **Další léčivé přípravky a přípravek RINVOQ**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to proto, že některé léky mohou snižovat účinnost přípravku RINVOQ nebo zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků. Je velmi důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte:

- přípravky používané k léčbě plísnových infekcí (jako je itraconazol, posakonazol nebo vorikonazol)
- přípravky používané k léčbě bakteriálních infekcí (jako je klarithromycin)
- přípravky používané k léčbě Cushingova syndromu (jako je ketokonazol)
- přípravky používané k léčbě tuberkulózy (jako je rifampicin)
- přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů nebo křečí (jako je fenytoin)
- přípravky ovlivňující Váš imunitní systém (jako jsou azathioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporin a takrolimus)
- přípravky, které mohou zvýšit riziko proderavění žaludku a střeva nebo divertikulitidy, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky (obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých stavů svalů nebo kloubů) a/nebo opioidy (používané k léčbě silné bolesti) a/nebo kortikosteroidy (obvykle se používají k léčbě zánětlivých stavů).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek RINVOQ užívat.

### **Těhotenství, kojení a antikoncepce**

#### Těhotenství

Přípravek RINVOQ se nesmí v těhotenství užívat.

#### Kojení

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek RINVOQ se nemá užívat během kojení, protože není známo, zda přechází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař musíte rozhodnout, jestli budete kojit, nebo užívat přípravek RINVOQ. Neměla byste dělat obojí.

### Antikoncepce

Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku RINVOQ a nejméně 4 týdny po poslední dávce přípravku RINVOQ používat účinnou antikoncepci, abyste předešla otěhotnění. Pokud během této doby otěhotníte, neprodleně kontaktujte lékaře.

Pokud Vaše dítě mělo první menstruaci během užívání přípravku RINVOQ, musíte informovat lékaře.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek RINVOQ nemá žádný ani omezený vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek RINVOQ užívá**

**Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.** Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jaká dávka se užívá**

Pokud máte revmatoidní artritidu, psoriatickou artritidu nebo axiální spondylartritidu (neradiografickou axiální spondylartritidu a ankylozující spondylitidu)

Doporučená dávka je jedna 15mg tableta jednou denně.

Pokud máte atopickou dermatitidu

*Dospělí:*

Doporučená dávka je jedna 15mg nebo 30mg tableta jednou denně, jak Vám předepsal Váš lékař. Váš lékař může dávku zvýšit nebo snížit v závislosti na tom, jak dobře lék účinkuje.

*Starší pacienti:*

Pokud je Vám 65 let nebo více, doporučená dávka je 15 mg jednou denně.

*Dospívající (ve věku od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nejméně 30 kg:*

Doporučená dávka je jedna 15mg tableta jednou denně.

Pokud máte ulcerózní kolitidu

Doporučená dávka je jedna 45mg tableta jednou denně po dobu 8 týdnů. Váš lékař se může rozhodnout prodloužit podávání úvodní 45mg dávky na dalších 8 týdnů (celkem 16 týdnů). Poté bude následovat období udržovací léčby, kdy budete užívat jednu 15mg nebo jednu 30mg tabletu jednou denně. Váš lékař může dávku zvýšit nebo snížit v závislosti na tom, jak na léčbu odpovídáte.

*Starší pacienti:*

Pokud je Vám 65 let nebo více, doporučená dávka je 15 mg jednou denně v období udržovací léčby.

Váš lékař může dávku snížit, pokud máte problémy s ledvinami nebo Vám byly předepsány některé jiné léky.

Pokud máte Crohnovu chorobu

Doporučená dávka je jedna 45mg tableta jednou denně po dobu 12 týdnů. Poté bude následovat období udržovací léčby, kdy budete užívat jednu 15mg nebo jednu 30mg tabletu jednou denně. Váš lékař může dávku zvýšit nebo snížit v závislosti na tom, jak na léčbu reagujete.

*Starší pacienti:*

Pokud je Vám 65 let nebo více, doporučená dávka je 15 mg jednou denně v období udržovací léčby.

Váš lékař může dávku snížit, pokud máte problémy s ledvinami nebo Vám byly předepsány některé

jiné léky.

### Jak se přípravek užívá

- Tabletu spolkněte vcelku a zapijte ji vodou. Tabletu před polykáním nerozdělujte, nedrtíte, nekousejte ani nelámete, protože to může změnit množství léčiva, které se dostane do Vašeho těla.
- Abyste si připomněl(a), že máte přípravek RINVOQ užít, je vhodné užívat jej vždy ve stejnou denní dobu.
- Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Vysoušedlo nepolykejte.
- Při užívání přípravku RINVOQ se vyhněte pokrmům a nápojům obsahujícím grapefruit, protože tyto mohou zvýšit obsah přípravku ve Vašem těle a podpořit vznik nežádoucích účinků.

### Jestliže jste užil(a) více přípravku RINVOQ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku RINVOQ, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře. Mohou se u Vás projevit některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.

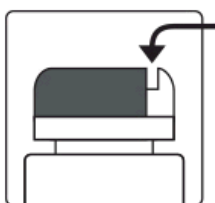
### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RINVOQ

- Pokud vynecháte dávku, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete.
- Pokud zapomenete dávku na celý den, vynechejte zapomenutou dávku a následující den užijte pouze jednu dávku obvyklým způsobem.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

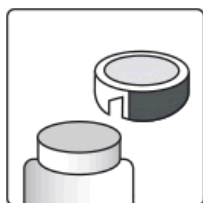
### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek RINVOQ

Nepřestávejte přípravek RINVOQ užívat, pokud Vám lékař neřekne, abyste ho přestal(a) užívat.

### Jak otevřít lahvičku



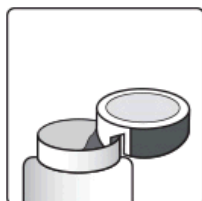
**Nástroj na řezání fólie** – na uzávěru lahvičky



#### 1. Jak prorazit fólii

**1a.** Sejměte uzávěr z lahvičky zatlačením dolů a při stálém stlačování jím otáčejte proti směru hodinových ručiček.

**1b.** Otočte uzávěr a umístěte řezný nástroj blízko okraje těsnicí fólie.



**2.** Zatlačením dolů vytvořte otvor ve fólii a pohybujte řezným nástrojem kolem okraje fólie a pokračujte v jejím řezání.



**3. Poté, co si vezmete tabletu, nasad'te uzávěř zpět a lahvičku uzavřete.**

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek RINVOQ nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Závažné nežádoucí účinky**

Okamžitě se poraďte se svým lékařem nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky:

- infekce, jako například pásový opar nebo bolestivá kožní vyrážka s puchýři (herpes zoster) – časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- infekce plic (zápal plic), která může způsobit dušnost, horečku a kašel s hlenem – časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- infekce krve (seps) – méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- alergická reakce (tlak na hrudi, sípání, otok rtů, jazyka nebo hrdla, kopřivka) – méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

##### **Ostatní nežádoucí účinky**

Promluvte si se svým lékařem, pokud si všimnete některého z následujících nežádoucích účinků:

##### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- infekce krku a nosu
- akné

##### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- kožní nádor jiného typu než melanom
- kašel
- horečka
- opary (herpes simplex)
- žaludeční nevolnost (pocit na zvracení)
- zvýšení enzymu zvaného kreatinkináza zjištěné krevními testy
- nízký počet bílých krvinek zjištěný krevními testy
- zvýšené hladiny cholesterolu (druh tuku v krvi) zjištěné při testech
- zvýšené hladiny jaterních enzymů zjištěné při krevních testech (příznaky problémů s játry)
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zánět (otok) vlasových folikulů
- chřipka
- anemie
- bolest břicha
- únava (pocit neobvyklé únavy a slabosti)
- bolest hlavy
- kopřivka (vyrážka)
- infekce močových cest
- vyrážka



**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- moučnivka v ústech (bílé skvrny v ústech)
- zvýšené hladiny triglyceridů (druh tuku) v krvi zjištěné při testech
- divertikulitida (bolestivé zánětlivé onemocnění střevních výčlipek tlustého střeva)
- proděravění žaludku nebo střeva

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek RINVOQ uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru **nebo štítku** a na krabičce za „EXP“.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním blistru **nebo původní lahvičce** a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek RINVOQ obsahuje**

Léčivou látkou je upadacitinib.

#### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

- Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 15 mg upadacitinibu.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, kyselina vinná, hypromelóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
  - Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

#### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

- Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 30 mg upadacitinibu.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, kyselina vinná, hypromelóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
  - Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).

#### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

- Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje hemihydrát upadacitinibu odpovídající 45 mg upadacitinibu.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, kyselina vinná, hypromelóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
  - Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol, mastek, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

#### **Jak přípravek RINVOQ vypadá a co obsahuje toto balení**

##### RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

RINVOQ 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou nachové podlouhlé bikonvexní tablety s potiskem „a15“ na jedné straně.

Tablety jsou dodávány v blistrech nebo lahvičkách.

Přípravek RINVOQ je k dispozici v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním a ve vícenásobném balení s 84 tabletami skládajícím se ze 3 krabiček, z nichž každá obsahuje 28 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Kalendářní blistr obsahuje 7 tablet.

Přípravek RINVOQ se dodává v lahvičkách s vysoušedlem obsahujících 30 tablet s prodlouženým uvolňováním, balení obsahuje 1 lahvičku (balení po 30 tabletách) nebo 3 lahvičky (balení po 90 tabletách).

##### RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

RINVOQ 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou červené podlouhlé bikonvexní tablety s potiskem „a30“ na jedné straně.

Tablety jsou dodávány v blistrech nebo lahvičkách.

Přípravek RINVOQ je k dispozici v baleních obsahujících 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Kalendářní blistr obsahuje 7 tablet.

Přípravek RINVOQ se dodává v lahvičkách s vysoušedlem obsahujících 30 tablet s prodlouženým uvolňováním, balení obsahuje 1 lahvičku (balení po 30 tabletách) nebo 3 lahvičky (balení po 90 tabletách).

##### RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

RINVOQ 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou žluté až skvrnitě žluté podlouhlé bikonvexní tablety s potiskem „a45“ na jedné straně.

Tablety jsou dodávány v blistrech nebo lahvičkách.

Přípravek RINVOQ je k dispozici v baleních obsahujících 28 tablet s prodlouženým uvolňováním. Kalendářní blistr obsahuje 7 tablet.

Přípravek RINVOQ se dodává v lahvičkách s vysoušedlem obsahujících 28 tablet s prodlouženým uvolňováním, balení obsahuje 1 lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

**Výrobce**

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

AbbVie Logistics B.V.

Zuiderzeelaan 53  
Zwolle, 8017 JV,  
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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 Španělsko, S.L.U.  
Tel.: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**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

**Hrvatska**

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

**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

**România**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Podrobné a aktualizované informace o tomto přípravku jsou také k dispozici po oskenování QR kódu, který je uveden níže nebo na vnějším obalu, pomocí chytrého telefonu. Stejně informace jsou také k dispozici na následujících webových stránkách: [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

Zde bude uveden QR kód

**Chcete-li si tuto příbalovou informaci poslechnout, nebo chcete-li si vyžádat její kopii v <Braillově písmu>, <velkým tiskem> nebo <ve formě audionahrávky>, kontaktujte prosím místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.**