

**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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

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

#### Ankylozující spondylitida

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

### 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

Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg jednou denně.

U pacientů s ankylozující spondylitidou, 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.

Léčba nemá být zahájena u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC) < 500 buněk/mm<sup>3</sup>, celkovým počtem neutrofilů (ANC) < 1 000 buněk/mm<sup>3</sup> nebo s hladinou hemoglobinu (Hb) < 8 g/dl (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Přerušeni podávání*

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

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

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

<b>Laboratorní hodnoty</b>	<b>Postup</b>	<b>Pokyny pro monitorování</b>
Celkový počet neutrofilů (ANC)	Pokud je ANC < 1 000 buněk/mm <sup>3</sup> , léčba má být přerušena a může být znovu zahájena, jakmile se ANC vrátí nad tuto hodnotu	Vyhodnoťte na začátku léčby a poté v rámci rutinní péče o pacienta
Celkový počet lymfocytů (ALC)	Pokud je ALC < 500 buněk/mm <sup>3</sup> , 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	
Lipidy	Pacienti mají být léčeni podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii	12 týdnů po zahájení léčby a poté podle mezinárodních klinických postupů pro hyperlipidemii

#### Zvláštní skupiny

##### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky. Údaje u pacientů ve věku nad 75 let jsou omezené.

##### *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. Užívání upadacitinibu nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu.

##### *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 a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné 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 celé a nemají se dělit, drtit ani žvýkat.

### **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**

#### Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace s jinými silnými imunosupresivy, jako jsou azathioprin, cyklosporin, takrolimus a biologické DMARD nebo jiné inhibitory Janusovy kinázy (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. 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.

Vzhledem k vyššímu výskytu infekcí u starších osob ve věku  $\geq 65$  let je třeba při léčbě této populace postupovat opatrně.

## *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). 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 nebo inaktivovanými 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.

## Maligní onemocnění

U pacientů s revmatoidní artritidou je zvýšené riziko výskytu malignit, včetně lymfomu. Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko výskytu malignit, včetně lymfomu. Klinické údaje jsou v současné době omezené a probíhají dlouhodobé studie.

V klinických studiích s upadacitinibem byly pozorovány malignity. Rizika a přínosy léčby upadacitinibem mají být zváženy před zahájením léčby u pacientů s diagnózou maligního onemocnění jiného než úspěšně léčené nemelanomové rakoviny kůže (NMSC) nebo při zvažování pokračování léčby upadacitinibem u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění.

### *Nemelanomová rakovina kůže (NMSC)*

U pacientů léčených upadacitinibem byl hlášen výskyt NMSC. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny kůže 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.

## Kardiovaskulární riziko

Pacienti s revmatoidní artritidou mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. U pacientů léčených upadacitinibem mají být jako součást standardní péče zvládnány rizikové faktory (například hypertenze, hyperlipidemie).

## Lipidy

Léčba upadacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, 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

U pacientů užívajících JAK inhibitory včetně upadacitinibu byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Pacientům s vysokým rizikem DVT/PE má být upadacitinib podáván se zvýšenou opatrností. Mezi rizikové faktory, které mají být zváženy při stanovení pacientova rizika DVT/PE, jsou zahrnuty vyšší věk, obezita, DVT/PE v anamnéze, velká operace, kterou pacient podstupuje, a prodloužená imobilizace. Pokud se vyskytnou klinické příznaky DVT/PE, léčba upadacitinibem má být ukončena a pacienti mají být neprodleně vyšetřeni s následnou odpovídající léčbou.

## **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 a klarithromycin). V klinické studii vedlo současné podávání upadacitinibu s ketokonazolem k 70% zvýšení  $C_{max}$  upadacitinibu a 75% zvýšení jeho AUC. Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni silnými inhibitory CYP3A4. Při dlouhodobém užívání zvažte alternativy silných inhibitorů CYP3A4.

## *Souběžné podávání s induktory CYP3A4*

Expozice upadacitinibu je snížena při současném podávání se silnými induktory CYP3A4 (jako jsou rifampin 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 (dávka, která je dvojnásobkem doporučené dávky upadacitinibu) zdravým jedincům mělo omezený účinek na plazmatické expozice midazolamu (citlivý lékový substrát pro CYP3A) (26% snížení AUC a  $C_{max}$  midazolamu), což naznačuje, že 30 mg upadacitinibu jednou denně může mít 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). U substrátů CYP3A, 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, CYP2C19 nebo CYP2D6.

## **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.

### 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 kojené 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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku (NÚ) byly infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nauzea, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi (CPK) a kašel. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4).

#### 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  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka č. 2. Nežádoucí účinky**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích (IHCD) <sup>a</sup>	Bronchitida <sup>b</sup> Herpes zoster Herpes simplex <sup>c</sup>	Pneumonie Orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypercholesterolemie	Hypertriglyceridemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Akné	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	
Vyšetření		Zvýšení CPK v krvi Zvýšení ALT Zvýšení AST Zvýšení tělesné hmotnosti	

<sup>a</sup> Zahrnuje infekci horních cest dýchacích, akutní sinusitidu, laryngitidu, nasofaryngitidu, orofaryngeální bolest, faryngitidu, faryngotonsilitidu, rinitidu, sinusitidu, tonsilitidu, virovou infekci horních cest dýchacích  
<sup>b</sup> Zahrnuje bronchitidu, virovou bronchitidu, bakteriální bronchitidu a tracheobronchitidu  
<sup>c</sup> Zahrnuje herpes simplex a orální herpes



## Revmatoidní artritida

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *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.

U pacientů ve věku  $\geq 75$  let byl vyšší výskyt závažných infekcí, i když údaje jsou omezené.

Frekvence hlášených NÚ souvisejících s infekcí u upadacitinibu ve srovnání s placebem byly: IHCD (13,5 % vs. 9,5 %), pneumonie (0,5 % vs. 0,3 %), herpes zoster (0,7 % vs. 0,2 %), herpes simplex (0,8 % vs. 0,5 %) a orální kandidóza (0,4 % vs.  $< 0,1$  %). Většina případů herpes zoster se týkala jediného dermatomu a nebyla závažná.

#### *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.

#### *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 hranici 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 v závislosti na dávce, 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 1 000 buněk/mm<sup>3</sup> 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  $< 1$  000 buněk/mm<sup>3</sup> (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 dávce 15 mg byl pozorován vyšší výskyt akné a bronchitidy (1,3 %, resp. 3,9 %) ve srovnání s placebem (0,3 %, resp. 2,7 %). 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 %). U pacientů ve věku  $\geq 65$  let byl vyšší výskyt závažných infekcí, i když údaje jsou omezené.

### *Ankylozující spondylitida*

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

### 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 projevy 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

Janusovy kinázy (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.

Upadacitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor JAK. 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.

#### 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.

## 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 3). 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. Všechny studie zahrnovaly dlouhodobá prodloužení až na 5 let.

Primární analýza pro každou z těchto studií zahrnovala všechny randomizované subjekty, které dostaly alespoň 1 dávku hodnoceného léčiva, 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 3: Shrnutí klinických studií**

<b>Název studie</b>	<b>Populace (n)</b>	<b>Léčebná ramena</b>	<b>Klíčové sledované parametry</b>
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> Monoterapie	<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> Monoterapie	<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> Doprovodná léčba csDMARD	<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></ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rentgenová progresa (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>c</sup> (499)	<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>• 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 3 týdenní 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 4). 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.

#### *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 4). 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 zachovány po dobu alespoň 1 roku.

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

## 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 5). 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.

**Tabulka 5: 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
Léčebná skupina					
<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 progresse 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 6).

**Tabulka 6: 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	MT X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
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>e/</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



randomizovaní k podávání placebo převedení 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 převedení 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 7). 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 7: 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
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 enteazitidy (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 enteazitidy 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 enteazitidou 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 významně větší inhibici progresu strukturálního poškození kloubů (tabulka 8). 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 8: 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 progresy<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 progresy 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.

#### Ankylozující spondylitida

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 ankylozující spondylitidou na základě indexu aktivity onemocnění BASDAI ≥ 4 a hodnocení celkového skóre bolesti zad pacientem ≥ 4. Studie zahrnovala dlouhodobé prodloužení až na 2 roky.

Studie SELECT-AXIS 1 byla 14týdenní studie u 187 pacientů s ankylozující spondylitidou s nedostatečnou odpovědí na nejméně dva nesteroidní protizánětlivé léky (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 placebo 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

Ve studii SELECT-AXIS 1 dosáhl ve 14. týdnu významně větší podíl pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg odpovědi ASAS40 ve srovnání s placebem (tabulka 9). Číselný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl pozorován ve 2. týdnu a odpovědi přetrvávaly až do 64. týdne.

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 a hsCRP na počátku studie.

**Tabulka 9: Klinická odpověď ve studii SELECT-AXIS 1**

Léčebná skupina	PBO	UPA 15 mg
n	94	93
<b>ASAS40, % pacientů (95% CI)<sup>a</sup></b>		
14. týden	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>b,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>e</sup>
<b>Částečná remise ASAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>e</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>
<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>e</sup>
<b>Neaktivní onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>
<b>Nízká aktivita onemocnění ASDAS, % pacientů (95% CI)<sup>f</sup></b>		
14. týden	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>e</sup>
<b>Významné zlepšení ASDAS, % pacientů (95% CI)</b>		
14. týden	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</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 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, bez úpravy pro mnohonásobné porovnání		
Pro binární cílové parametry byly výsledky ve 14. týdnu hodnoceny metodou non-responder imputation. 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.
--

### *Odpověď fyzické funkce*

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.

### *Objektivní míra zánětu*

Známky zánětu byly hodnoceny pomocí MRI a vyjádřeny jako změna od stavu na počátku studie ve skóre SPARCC pro páteř. Ve 14. týdnu bylo u pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg ve srovnání s placebem pozorováno významné zlepšení zánětlivých příznaků na páteři.

### Pediatrická populace

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, spondyloartritidy a juvenilní idiopatické artritidy) (viz v bodu 4.2 informace o podání u dětí).

## **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 %). 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.

### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nemá klinicky významný účinek na expozici upadacitinibu. 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<sub>max</sub> upadacitinibu byla podobná u subjektů s normální a zhoršenou funkcí ledvin.

### Porucha funkce jater

Lehká (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<sub>max</sub> 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 dětské populace hodnocena (viz bod 4.2).

### 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 a ankylozující spondylitidou 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 u samců a samic potkanů Sprague-Dawley kancerogenní. Ve 26týdenní studii kancerogenity u transgenních myši 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 v dávkách do 50 mg/kg/den u samců a 75 mg/kg/den u samic. Zvýšení fetální resorpce spojené se ztrátami po implantaci při dávkách 25 a 75 mg/kg/den v této studii u potkanů bylo přičítáno vývojovým/teratogenním účinkům upadacitinibu. Upadacitinib byl teratogenní u potkanů i králíků. V prenatální/postnatální vývojové studii potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na matku, žádné účinky na porod, kojení ani chování matek a žádné účinky na jejich potomky.

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 léky v mléce byl původní lék.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tablety:

Mikrokryсталická 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)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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**

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.

### **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

## **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 a tromboembolických onemocnění, 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.
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky, jak informovat pacienty o důležitosti Karty pacienta
- *Riziko závažných a oportunních infekcí včetně TBC*
  - Popis rizika infekcí během léčby upadacitinibem
  - Detaily, jak snížit riziko infekce specifickými klinickými prostředky (která laboratorní vyšetření jsou nevyhnutelná před zahájením léčby upadacitinibem, screening TBC a očkování pacienta v souladu s lokálními pokyny a přerušování 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 žen, které by mohly otěhotnět, na základě následujícího: upadacitinib je během těhotenství kontraindikován. Ženy, 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)*
  - Popis zvýšeného rizika MACE u pacientů s imunitně podmíněnými zánětlivými onemocněními a nutnosti zvážit rizikové faktory typické pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie) u pacientů
  - Popis rizik MACE během léčby upadacitinibem
  - 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, které mohou u pacienta vyvolat vyšší riziko VTE a kterým je třeba věnovat pozornost, pokud užívají upadacitinib.
  - Popis rizika VTE během léčby upadacitinibem
  - Popis nutnosti ukončení léčby upadacitinibem, rozvoje a vhodné léčby VTE, pokud se rozvinou klinické příznaky hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie
- Pokyny pro přístup k odborným informacím pro zdravotnické pracovníky v digitální formě

- Pokyny k hlášení nežádoucích účinků

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
  - Popis specifických rizik, o kterých je třeba informovat pacienty a lékaře podílející se na jejich léčbě včetně:
    - Zvýšení plazmatických lipidů, potřeby jejich monitorování a léčby k snížení jejich stavu
    - 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.

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou.**

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**

rinvog

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou.**

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**

rinvog

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

**Tabletu nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou.**

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**

rinqoq

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou.**

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**

rinvog

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou.**

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**

rinvog

**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  
upadacitinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po Út St Čt Pá So Ne

PC

## 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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou. 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**

rinvog

**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  
upadacitinibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinibum hemihydricum odpovídající upadacitinibum 15 mg.

### 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 nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte. Polykejte ji celou. 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 upadacitinibum**

▼ 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. Přípravek RINVOQ v těle snižuje aktivitu enzymu zvaného „Janusova kináza“, což pomáhá zmírňovat zánět.

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Psoriatická artritida
- Ankylozující spondylitida

##### 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 snížit 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 snížit 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.

#### Ankylozující spondylitida

Přípravek RINVOQ se používá k léčbě dospělých pacientů s ankylozující spondylitidou. Ankylozující spondylitida je onemocnění, které primárně způsobuje zánět páteře. Pokud máte aktivní ankylozující spondylitidu, mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud tyto léky nefungují dostatečně, dostanete k léčbě ankylozující spondylitidy 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.

## **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 (horečka, pocení nebo zimnice, dušnost, teplota, červená nebo bolestivá kůže nebo nehojící se rány na těle, únava, kašel, pálení při močení, nebo pokud močíte častěji, než je obvyklé, silná bolest hlavy se ztuhlým krkem) nebo pokud jste někdy měl(a) infekci, která se neustále vrací – přípravek RINVOQ může snížit schopnost Vašeho těla bojovat s infekcemi, a tak může zhoršit infekci, kterou již máte, nebo zvýšit pravděpodobnost, že dostanete novou infekci
- 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 rakovinu – protože Váš lékař bude muset rozhodnout, zda Vám může být přípravek RINVOQ stále podáván
- je u Vás vysoké riziko vzniku rakoviny kůže, lékař může během užívání přípravku RINVOQ doporučit preventivní opatření, například pravidelné kožní vyšetření. Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví nová léze nebo dojde ke změně vzhledu části kůže. U některých pacientů, kteří užívali přípravek RINVOQ, došlo k rozvoji rakoviny kůže
- máte problémy se srdcem, vysoký krevní tlak nebo vysoký cholesterol
- Vaše játra nefungují tak dobře, jak by měla
- měl(a) jste krevní sraženiny v žilách na nohou (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie). Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví bolestivé otoky nohou, bolest na hrudi nebo dušnost, protože to mohou být příznaky krevních sraženin v žilách.



### **Krevní testy**

Před zahájením léčby přípravkem RINVOQ nebo během léčby bude třeba provést krevní testy. Je to kvůli kontrole nízkého počtu červených krvinek (anémie), 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.

### **Děti a dospívající**

Užívání přípravku RINVOQ není doporučeno u dětí a dospívajících do 18 let. 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 plísňových 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, cyklosporin a takrolimus)

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.

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

Přípravek RINVOQ nemá žádný 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.

Doporučená dávka je jedna 15mg tableta jednou denně.

- Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou. Tabletou před polykáním nerozdělujte, nedrtěte, nežvýkejte ani nelámejte, protože to může změnit množství léčiva, které se dostane do Vašeho těla.

- Abyste si připomněl(a), že máte přípravek RINVOQ užívat, je vhodné užívat jej vždy ve stejnou denní dobu.
- Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Vysoušedlo nepolykejte.

### **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.

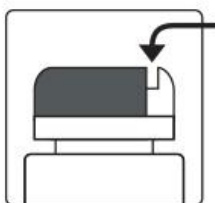
### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RINVOQ**

- 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.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

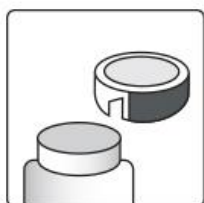
### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek RINVOQ**

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

### **Jak otevřít lahvičku**



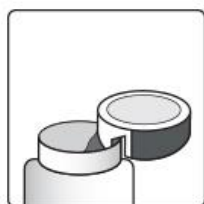
**Nástroj na řezání fólie** – na uzávěru lahvičky



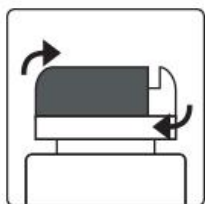
#### **1. Jak prorazit fólii**

**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 uzávěr 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 známky 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 – 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

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

- 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
- akné

**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

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

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

Přípravek 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).

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel.: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel.: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska 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

**Κύπρος**  
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel.: +371 67605000

**United Kingdom**  
AbbVie Ltd  
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 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.**