

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Lillad 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a15”.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Punased 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a30”.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kollased kuni kollasekirjud 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a45”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (*Disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. RINVOQ'i võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

RINVOQ on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. RINVOQ'i võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Aksiaalne spondüoartriit

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit (nr-axSpA)

RINVOQ on näidustatud aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on objektiivsed põletikunäitajad, mida näitavad C-reaktiivse valgu (CRP) sisalduse suurenemine veres ja/või magnetresonantsuuring (MRT), ning kelle haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA).

Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüoartriit)

RINVOQ on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav.

Atoopiline dermatiit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanutele ning noorukitele alates 12 aasta vanusest, kes vajavad süsteemset ravi.

Haavandiline koliit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus on olnud ebapiisav või kadunud või kes ei talu tavapärast ravi või bioloogilist ravimit.

Crohni tõbi

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus on olnud ebapiisav või kadunud või kes ei talu tavapärast ravi või bioloogilist ravimit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi upadatsitiniibiga tohivad alustada ja seda peavad jälgima arstid, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimise ja raviga, mille puhul upadatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit

Upadatsitiniibi soovitatav annus on 15 mg üks kord ööpäevas.

Aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata kliinilist ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Mõnedel patsientidel, kellel algul saavutatakse osaline ravivastus, võib ravi jätkamisel edaspidine kasu ilmned pärast 16. nädalat.

Atoopiline dermatiit

Täiskasvanud

Upadatsitiniibi soovitatav annus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas, lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk venoosse trombemboolia (VTE), raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv suure haiguskoormusega patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või patsientidele, kelle ravivastus annusele 15 mg üks kord ööpäevas on ebapiisav.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ja vanemad on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Noorukid (vanuses 12 kuni 17 aastat)

Noorukitele kehakaaluga vähemalt 30 kg on upadatsitiniibi soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas.

Samaaegsed paiksed ravimeetodid

Upadatsitiniibi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid võib kasutada tundlikes piirkondades nagu nägu, kael ning voltidevahelistes ja suguelundite piirkondades.

Kõigil patsientidel, kellel pärast 12-nädalast ravi ei täheldata terapeutilist kasu, tuleb kaaluda upadatsitiniibiga ravi lõpetamist.

Haavandiline koliit

Induktsioonravi

Upadatsitiniibi soovitatav induktsioonravi annus on 45 mg üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul. Patsientidel, kelle ravis 8. nädalaks piisavat kasu ei saavutata, võib jätkata 45 mg upadatsitiniibi manustamist üks kord ööpäevas veel 8 nädala jooksul (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Patsientidel, kellel 16. nädalaks ravist saadava kasu kohta tõendeid ei ole, tuleb ravi upadatsitiniibiga lõpetada.

Säilitusravi

Upadatsitiniibi soovitatav säilitusannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv näiteks suure haiguskoormusega või 16-nädalast induktsioonravi vajavatele patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või kes ei saa ravist annusega 15 mg üks kord ööpäevas piisavat kasu.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ja vanemad on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus upadatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega vastavalt standardravi juhenditele.

Crohni tõbi

Induktsioonravi

Upadatsitiniibi soovitatav induktsioonravi annus on 45 mg üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsientidel, kellel pärast algset 12-nädalast induktsioonravi piisavat kasu ei saavutata, võib kaaluda induktsioonravi pikendamist, manustades upadatsitiniibi annuses 30 mg üks kord ööpäevas veel 12 nädala jooksul. Patsientidel, kellel 24. nädalaks ravist saadava kasu kohta tõendeid ei ole, tuleb ravi upadatsitiniibiga lõpetada.

Säilitusravi

Upadatsitiniibi soovitatav säilitusravi annus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv suure haiguskoormusega patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või kes ei saa ravist annusega 15 mg üks kord ööpäevas piisavat kasu.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses 65 aastat ja vanemad on soovitatav säilitusravi annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus upadatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega vastavalt standardravi juhenditele.

Koostoimed

Soovitatav induktsioonravi annus haavandilise koliidiga ja Crohni tõvega patsientidele, kes kasutavad tugevatoimelisi tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitoreid (nt ketokonasool, klaritromütsiin), on 30 mg üks kord ööpäevas ja soovitatav säilitusannus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Manustamise alustamine

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on $< 1 \times 10^9$ rakku/l või hemoglobiini (Hb) tase on < 8 g/dl (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Manustamise katkestamine

Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, seniks kui see on saadud kontrolli alla.

Annustamise katkestamine võib olla vajalik laboratoorsete näitajate kõrvalekallete ohjamiseks, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1 Laborianalüüsid ja jälgimisjuhised

Laborianalüüsid	Tegevus	Jälgimisjuhised
Neutrofiilide üldarv (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ANC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	Hinnata seda ravi alguses ja seejärel mitte hiljem kui 12 nädalat pärast ravi algust. Seejärel hinnata ravi vältel vastavalt individuaalse patsiendi jälgimiskeemile.
Lümfotsüütide üldarv (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ALC on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ALC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Hemoglobiin (Hb)	Ravi tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl, ravi võib jätkata, kui Hb tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Maksa transaminaasid	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kui kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust.	Hinnata näitajaid ravi alguses ja seejärel patsiendi rutiinse jälgimiskeemi alusel.
Lipiidid	Patsiente tuleb ravida hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhiste järgi.	Hinnata 12 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhendite järgi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit

75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmed piiratud.

Atoopiline dermatiit

Atoopilise dermatiidi korral ei soovitata 65-aastastele ja vanematele patsientidele suuremaid annuseid kui 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.8).

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole soovitatav kasutada haavandilise koliidi ja Crohni tõve säilitusraviks suuremaid annuseid kui 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.8). Upadatsitiniibi ohutust ja efektiivsust 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole veel tõestatud.

Neerukahjustus

Annuse kohaldamine kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Upadatsitiniibi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel on andmed piiratud (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatlikult, nagu tabelis 2 kirjeldatud. Upadatsitiniibi kasutamist lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning seda ei ole seetõttu soovitatav neil patsientidel kasutada.

Tabel 2 Soovitatav annus raske neerukahjustuse korral^a

Näidustus	Soovitatav annus üks kord ööpäevas
Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, atoopiline dermatiit	15 mg
Haavandiline koliit, Crohni tõbi	Induktsioonravi: 30 mg
	Säilitusravi: 15 mg
^a hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 15 kuni < 30 ml/min/1,73 m ²	

Maksakahjustus

Annuse kohaldamine kerge (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Upadatsitiniibi ei tohi kasutada raske (Child-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

RINVOQ'i ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Kliinilised andmed puuduvad < 40 kg kaaluvatel noorukitel (vt lõik 5.2).

RINVOQ'i ohutus ja efektiivsus reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

RINVOQ'i tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma suvalisel ajal päeva jooksul. Tabletid tuleb alla neelata tervelt ja neid ei tohi poolitada, purustada ega närida, tagamaks, et kogu annus manustatakse õigesti.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB) või aktiivne tõsine infektsioon (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmistel patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegune või varasem pikaajaline suitsetaja);
- patsiendid, kellel on pahaloomulise kasvaja riskitegurid (nt pahaloomuline kasvaja praegu või anamneesis)

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Võttes arvesse MACE, pahaloomuliste kasvajate, tõsiste infektsioonide ja üldsüremuse suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel, mida täheldati tofatsitiniibi (teine Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor)

laiaulatuslikes randomiseeritud uuringutes, tohib upadatsitiniibi neil patsientidel kasutada üksnes siis, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

65-aastastel ja vanematel patsientidel on suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks upadatsitiniibi annusega 30 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu on selles patsiendipopulatsioonis pikaajaliseks kasutamiseks soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immunosupressiivsed ravimid

Kombinatsiooni teiste tugevate immunosupressantidega nagu asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini, takroliimuse ja bioloogiliste DMARD-ide või teiste JAK-inhibiitoritega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ja seda ei soovitata, kuna täiendava immunosupressiooni riski ei saa välistada.

Tõsised infektsioonid

Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone. Kõige sagedamad upadatsitiniibiga seoses teatatud tõsised infektsioonid on muu hulgas pneumoonia ja tselluliit (vt lõik 4.8). Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud bakteriaalset meningiiti ja sepsist. Upadatsitiniibiga seoses on teatatud niisugustest oportunistlikest infektsioonidest nagu tuberkuloos, mitme dermatoomiga vöötohatis, oraalne/ösofageaalne kandidiaas ja krüptokokoos.

Ravi upadatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivne tõsine infektsioon, sh paiksed infektsioonid.

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga kaaluge raviga kaasnevaid riske ja kasutegureid järgmistel patsientidel:

- kellel on krooniline või korduv infektsioon;
- kes on kokku puutunud tuberkuloosiga;
- kelle anamneesis on tõsine või oportunistlik infektsioon;
- kes on elanud või reisinud endeemilise tuberkuloosi või endeemilise mükoosiga piirkondades; või
- kellel on kaasuvad haigused, mis võivad nad muuta vastuvõtlikuks infektsiooni suhtes.

Ravi ajal ja pärast ravi upadatsitiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ning sümptomite suhtes. Ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Patsiendile, kellel tekib ravi ajal upadatsitiniibiga uus infektsioon, tuleb teha viivitamata kõik immunokomprimeeritud patsiendile asjakohased analüüsid; alustada tuleb sobivat antimikroobset ravi, patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsient ei allu antimikroobsele ravile. Ravi upadatsitiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati tõsiste infektsioonide suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg.

Kuna eakate ja diabeediga patsientide populatsioonides esineb üldiselt infektsioone rohkem, tuleb eakaid ja diabeediga patsiente ravides olla ettevaatlik. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused (vt lõik 4.2).

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Upadatsitiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga patsientidel, kelle haigusloos esineb eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Soovitav on konsulteerida arstiga, kellel on kogemusi TB ravis, et otsustada, kas konkreetsel patsiendil on sobiv alustada tuberkuloosivastast ravi.

Patsiente tuleb jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite tekke suhtes, sh patsiente, kelle analüüsid enne ravi alustamist on andnud negatiivse tulemuse latentse tuberkuloosi suhtes.

Viiruse reaktiveerumine

Kliinilistes uuringutes on teatatud viiruse reaktiveerumisest, sh herpesviiruse (nt võõtohatise) reaktiveerumisest (vt lõik 4.8). Võõtohatise risk näib olevat kõrgem upadatsitiniibiga ravitud jaapanlastest patsientidel. Kui patsiendil tekib võõtohatise, tuleb kaaluda upadatsitiniibi ravi katkestamist kuni episoodi möödumiseni.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. C-hepatiidi antikeha ja C-hepatiidi viiruse RNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. B-hepatiidi pinnaantigeeni või B-hepatiidi viiruse DNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Kui ravi ajal upadatsitiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.

Vaktsineerimised

Upadatsitiniibi saavate patsientide elusvaktsiinidega vaktsineerimise järgse vastuse kohta puuduvad andmed. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine ravi ajal või vahetult enne ravi upadatsitiniibiga ei ole soovitatav. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga on soovitatav patsientidele teha kooskõlas kehtivate immuniseerimisjuhistega kõik immuniseerimised, sh profülaktilised võõtohatise vaktsiinid (vt lõik 5.1: andmed inaktiveeritud pneumokokkidevastase konjugeeritud polüsahhariidvaktsiini (13-valentne, adsorbeeritud) ja selle kasutamise kohta samaaegselt upadatsitiniibiga).

Pahaloomulised kasvaja

JAK-inhibiitoreid, sh upadatsitiniibi kasutataval patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest.

Tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvujate, eeskätt kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) suuremat esinemissagedust võrreldes tuumori nekroosifaktori (TNF) inhibiitoritega.

Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati pahaloomuliste kasvujate suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg.

65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegustel või varasematel pikaajalistel suitsetajatel või teiste pahaloomulise kasvaja riskiteguritega (nt pahaloomuline kasvaja praegu või anamneesis) patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Mittemelanoomne nahavähk

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel on esinenud mittemelanoomseid nahavähke (vt lõik 4.8). Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati NMSC suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg. Kõigile patsientidele, aga eeskätt nahavähi riskiteguritega patsientidele on soovitatav teha naha perioodiline läbivaatus.

Hematoloogilised hälbep

Neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $< 1 \times 10^9$ rakku/l, lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l ja hemoglobiin < 8 g/dl on teatatud $\leq 1\%$ -l kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest (vt lõik 4.8). Ravi ei tohi alustada või ravi tuleb ajutiselt katkestada patsientidel, kellel täheldatakse rutiinsel kontrollil ANC $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l või hemoglobiin < 8 g/dl (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud divertikuliidi ja seedetrakti perforatsioonide juhtudest (vt lõik 4.8).

Upadatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega seedetrakti perforatsiooni riskiga patsientidel (nt divertikuliidiga patsientidel või kellel on varem divertikuliiti esinenud või kes kasutavad mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, kortikosteroide või opioide). Aktiivse Crohni tõvega patsientidel on suurenenud soolestiku perforatsiooni tekkimise risk. Patsiente, kellel on tekkinud kõhupiirkonna uued nähud ja sümptomid, tuleb kohe uurida divertikuliidi või seedetrakti perforatsiooni varajaseks avastamiseks.

Rasked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Upadatsitiniibi kliinilistes uuringutes on esinenud MACE juhte.

Ühes tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel MACE (määratleti kui kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt (MI) ja mittefataalne insult) suuremat esinemissagedust kasutamisel võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Seetõttu tohib patsientidel, kes on 65-aastased või vanemad, kes on praegu või on varem olnud pikaajalised suitsetajad ning patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Lipiidid

Ravi upadatsitiniibiga seostati annusest sõltuva lipiidinäitude tõusuga, sh üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiini (LDL) kolesterool ja kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL) kolesterool (vt lõik 4.8). LDL-i kolesterooli tõusud langesid statiinravi abil ravieelsele tasemele, kuigi tõendeid ei ole piisavalt. Lipiidinäitude tõusude mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2 jälgimisjuhised).

Maksa transaminaaside tõus

Ravi upadatsitiniibiga seostati maksaensüümi aktiivsuse sagedama tõusuga võrreldes platseeboga.

Hinnake maksaensüüme ravi alguses ja seejärel rutiinse raviplaani järgi. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu põhjust soovatakse uurida viivitamata, et tuvastada potentsiaalsed ravimist põhjustatud maksakahjustused.

Kui rutiinse raviplaani käigus täheldatakse ALAT või ASAT taseme tõusu ja kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada, kuni selle diagnoosi saab välistada.

Venoosne trombemboolia

Upadatsitiniibi kliinilistes uuringutes täheldati süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) juhte.

Tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel VTE, sh SVT ja KATE annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-i inhibiitoritega.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed“ ja „Pahaloomulised kasvaja“) tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivaid ravivõimalused.

Patsientidel, kellel on teadaolevad VTE riskitegurid, mis ei ole kardiovaskulaarsete haiguste või pahaloomulise kasvaja riskitegurid, tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurid, mis ei ole kardiovaskulaarsete haiguste või pahaloomulise kasvaja riskitegurid, on varasem VTE, suur kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine ning pärilik hüübimishäire. Ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb patsiente perioodiliselt korduvalt hinnata VTE riski muutuste suhtes. Patsiente, kellel tekivad VTE nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata ning VTE kahtluse korral tuleb ravi upadatsitiniibiga kohe lõpetada, sõltumata annusest.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Upadatsitiniibiga ravi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu anafülaksia ja angioödeem. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb lõpetada upadatsitiniibi kasutamine ja alustada sobivat ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite potentsiaalne mõju upadatsitiniibi farmakokineetikale

Upadatsitiniib metaboliseerub organismis peamiselt CYP3A4 abil. Seetõttu võivad CYP3A4 tugevalt inhibeerivad või indutseerivad ravimid upadatsitiniibi plasmakontsentratsiooni mõjutada.

Koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega

Tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin ja greip) koosmanustamisel upadatsitiniibi kontsentratsioon suureneb. Ühes kliinilises uuringus suurenes upadatsitiniibi ja ketokonasooli koosmanustamisel upadatsitiniibi C_{max} ja AUC vastavalt 70% ja 75%. 15 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega. 30 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas ei soovitata atoopilise dermatiidiga patsientidele, kes saavad tugevate CYP3A4 inhibiitoritega pikaajalist ravi. Soovitav induktsioonravi annus tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid kasutavatele haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele on 30 mg üks kord ööpäevas ja soovitatav säilitusannus on 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Pikaajalisel kasutamisel peab kaaluma alternatiive tugevate CYP3A4 inhibiitorite asemel. Ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb vältida greipi sisaldavate toitude või jookide tarbimist.

Koosmanustamine CYP3A4 indutseerijatega

Tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin ja fenütoiin) koosmanustamisel upadatsitiniibi kontsentratsioon väheneb, mistõttu võib väheneda upadatsitiniibi ravitoime. Ühes kliinilises uuringus vähenes upadatsitiniibi C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 60% pärast rifampitsiini (tugeva CYP3A

indutseerija) mitme annuse koosmanustamist. Patsiente tuleb jälgida, et ei oleks muutusi haiguse aktiivsuses, kui upadatsitiniibi manustatakse koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega.

Metotreksaat ja pH-d muutvad ravimid (nt antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid) ei mõjuta upadatsitiniibi plasmakontsentratsiooni.

Upadatsitiniibi potentsiaalne mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Korduvad upadatsitiniibi 30 mg või 45 mg annuse manustamised üks kord ööpäevas tervetele uuritavatele mõjutas vähesel määral midasolaami (tundlik substraat CYP3A suhtes) plasmakontsentratsiooni (midasolaami AUC ja C_{max} vähenesid 24–26%), mis näitab, et upadatsitiniibi annus 30 mg või 45 mg üks kord ööpäevas võib omada nõrka CYP3A-d indutseerivat toimet. Ühes kliinilises uuringus vähenes rosuvastatiini ja atorvastatiini AUC vastavalt 33% ja 23% ning rosuvastatiini C_{max} vähenes 23% pärast upadatsitiniibi mitme 30 mg annuse manustamist kord ööpäevas tervetele uuritavatele. Upadatsitiniib ei avaldanud olulist mõju atorvastatiini C_{max} ega orto-hüdroksüatorvastatiini (atorvastatiini oluline aktiivne metaboliit) plasmakontsentratsioonidele. Korduvad upadatsitiniibi 45 mg annuse manustamised üks kord ööpäevas tervetele uuritavatele suurendasid deksametorfaani (tundlik CYP2D6 substraat) AUC-d ja C_{max} -i vähesel määral, vastavalt 30% ja 35%, mis näitab, et 45 mg upadatsitiniibi manustamine üks kord ööpäevas avaldab CYP2D6-le nõrka inhibeerivat toimet. Koosmanustamisel upadatsitiniibiga ei ole CYP3A substraatide, CYP2D6 substraatide, rosuvastatiini või atorvastatiini annuse kohaldamine vajalik.

Upadatsitiniib ei avalda olulist mõju etüünülöstradioli, levonorgestreeli, metotreksaadi ega niisuguste ravimite plasma kontsentratsioonidele, mis on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 või CYP2C19 kaudu toimuva metabolismi substraadiks.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast upadatsitiniibi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Tütarlapsi ja/või nende vanemaid/hooldajaid tuleb teavitada sellest, et kui patsiendil algab upadatsitiniibi võtmise ajal menstruatsioon, on vajalik võtta ühendust raviarstiga.

Rasedus

Upadatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Upadatsitiniib oli teratogeenne rottidel ja küülikutel, avaldades emakasisesel kokkupuutel mõju roti loodete luudele ja küüliku loodete südamele.

Upadatsitiniib on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Kui patsient rasestub upadatsitiniibi võtmise ajal, tuleb vanemaid teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas upadatsitiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et upadatsitiniib eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Upadatsitiniibi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Rinnaga toitmise katkestamine või upadatsitiniibiga ravi katkestamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Upadatsitiniibi mõju inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsed ei näita toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Upadatsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja aksiaalse spondüloartriidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid 15 mg upadatsitiniibi kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$ patsientidest vähemalt üks näidustustest, mille esinemissagedus on kõige kõrgem) ülemiste hingamisteede infektsioonid (19,5%), vere kreatiniinfosfokinaasi (CPK) tõus (8,6%),alaniini transaminaasi aktiivsuse tõus (4,3%), bronhiit (3,9%), iiveldus (3,5%), neutropeenia (2,8%), köha (2,2%), aspartaadi transaminaasi aktiivsuse tõus (2,2%) ja hüperkolesteroleemia (2,2%).

Atoopilise dermatiidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$ patsientidel) ülemiste hingamisteede infektsioonid (25,4%), akne (15,1%), lihtohatis (8,4%), peavalu (6,3%), vere CPK tõus (5,5%), köha (3,2%), follikuliit (3,2%), kõhuvalu (2,9%), iiveldus (2,7%), neutropeenia (2,3%), palavik (2,1%) ja gripp (2,1%).

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve induktsioon- ja säilitusravi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 45 mg, 30 mg või 15 mg upadatsitiniibi annuse kasutamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 3\%$ -l patsientidest) olid ülemiste hingamisteede infektsioon (19,9%), pürektsia (8,7%), suurenenud vere CPK (7,6%), aneemia (7,4%), peavalu (6,6%), akne (6,3%), vöötohatis (6,1%), neutropeenia (6,0%), lööve (5,2%), pneumoonia (4,1%), hüperkolesteroleemia (4,0%), bronhiit (3,9%), aspartaadi transaminaasi aktiivsuse suurenemine (3,9%), väsimus (3,9%), follikuliit (3,6%),alaniini transaminaasi aktiivsuse suurenemine (3,5%), lihtohatis (3,2%) ja gripp (3,2%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed oli tõsised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Pikaajalise ravi korral oli upadatsitiniibi ohutusprofiil eri näidustuste korral üldiselt sarnane platseebokontrolliga perioodi ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb kliiniliste uuringute andmetel. Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud järgmise süsteemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Tabelis 3 esitatud esinemissagedused põhinevad RINVOQ'i reumatoloogiliste haiguste (15 mg), atoopilise dermatiidi (15 mg ja 30 mg), haavandilise koliidi (15 mg, 30 mg ja 45 mg) või Crohni tõve (15 mg, 30 mg ja 45 mg) kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete kõrgeimal määral. Kui näidustuste vahel täheldati märkimisväärselt erinevaid sagedusi, on need esitatud tabeli all olevates joonealustes märkustes.

Tabel 3 Kõrvaltoimed

Organsüsteemide klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Bronhiit ^{a,b} Vöötohatis ^a Lihtohatis ^a Folikuliit Gripp Kuseteede infektsioon Pneumoonia ^{a,h}	Oraalne kandidiaas Divertikuliit Sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Mittemelanoome nahavähk ^f	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia ^a Neutropeenia ^a Lümfopenia	
Immuunsüsteemi häired		Urtikaaria ^{c, g}	Tõsised ülitundlikkushäired ^{a,c}
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkolesteroleemia ^{a,b} Hüperlipideemia ^{a,b}	Hüperglütserideemia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu ^{a,d} Iiveldus	Seedetrakti perforatsioon ⁱ
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne ^{a,c,d,g}	Lööve ^a	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Palavik	
Uuringud		Suurenenud vere CPK Suurenenud ALAT ^b Suurenenud ASAT ^b Kehakaalu tõus ^g	
Närvisüsteemi häired		Peavalu ^a	

^a Esitatakse terminite rühmana

^b Atoopilise dermatiidi uuringutes oli bronhiidi, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, suurenenud ALAT ja ASAT esinemissagedus harv.

^c Reumatoloogiliste haiguste uuringutes oli akne esinemissagedus sage ja urtikaaria esinemissagedus aeg-ajalt.

^d Haavandilise koliidi uuringutes oli akne esinemissagedus sage; kõhuvalu esines upadatsitiniibi rühmas harvem kui platseeborühmas.

^e Tõsised ülitundlikkushäired, sh anafülaktiline reaktsioon ja angioödem

^f Enamikul teatatud juhtudest oli tegemist naha basaarakulise kartsinoomi ja lamerakulise kartsinoomiga.

^g Crohni tõve korral oli akne esinemissagedus sage ning urtikaaria ja kehakaalu tõusu esinemissagedus aeg-ajalt.

^h Pneumoonia oli Crohni tõve puhul sage ja teiste näidustuste korral aeg-ajalt esinev.

ⁱ Esinemissagedus põhineb Crohni tõve kliinilistel uuringutel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Reumatoidartriit

Infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul upadatsitiniibi annusega 15 mg ravitud rühmas 27,4%, võrreldes 20,9%-ga platseeborühmas. Metotreksaadi (MTX) kontrolliga uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas 19,5%, võrreldes 24,0%-ga MTX-i rühmas. Üldine pikaajaline infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus (2630 patsienti) oli 93,7 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibiga ravitud rühmas 1,2%, võrreldes 0,6%-ga platseeborühmas. MTX-i kontrolliga uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas 0,6%, võrreldes 0,4%-ga MTX-i rühmas. Üldine pikaajaline tõsiste infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 3,8 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedam tõsine infektsioon oli pneumoonia. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus püsis pikaajalisel kokkupuutel stabiilsena.

Oportunistlikud infektsioonid (v.a tuberkuloos)

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli oportunistlike infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibiga ravitud rühmas 0,5%, võrreldes 0,3%-ga platseeborühmas. MTX-i kontrolliga uuringutes ei esinenud oportunistlikke infektsioone 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas, MTX-i rühmas oli esinemissagedus 0,2%. Üldine pikaajaline oportunistlike infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 0,6 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta.

Pikaajaline võõrkehase esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 3,7 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Enamik võõrkehase juhtumitest hõlmas üht dermatoomi ja ei olnud tõsised.

Maksa transaminaaside tõus

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, täheldati kuni 12./14. nädalanialani transaminaasi (ALAT) ja aspartaadi transaminaasi (ASAT) taseme tõuse ≥ 3 korra üle normi ülemise piiri (ULN) vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 2,1%-l ja 1,5%-l 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,5% ja 0,7%-ga platseeboga ravitud patsientidel. Enamik maksa transaminaasi tõusude juhtudest olid asümptomaatilised ja mööduvad.

MTX-i kontrolliga uuringutes täheldati kuni 12./14. nädalani ALAT ja ASAT taseme tõuse ≥ 3 korra üle ULN-i vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 0,8%-l ja 0,4%-l 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,9% ja 0,9%-ga MTX-iga ravitud patsientidel.

ALAT/ASAT taseme tõusu muster ja sagedus püsisid aja jooksul stabiilsed, sh pikaajalistes jätku-uuringutes.

Lipiidide tõus

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga seostati lipiidinäitude tõusudega, sh üldkolesterool, triglütseriidid, LDL-i kolesterool ja HDL-i kolesterool. LDL-i/HDL-i suhe ei muutunud. Tõuse täheldati 2. kuni 4. ravinädalal ja need püsisid pikaajalisel ravil stabiilsed. Kontrollitud uuringus patsientide hulgas, kelle algtaseme väärtused olid alla määratud piiride, täheldati järgmisel hulgal patsientidel nihkumist üle määratud piiride vähemalt ühel korral 12/14 nädala jooksul (sh patsiendid, kellel esines isoleeritud tõusnud väärtus).

- Üldkolesterool $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% ja 31%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- LDL-i kolesterool $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dl): 42% ja 19%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- HDL-i kolesterool $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dl): 89% ja 61%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- Triglütseriidid $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% ja 15%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas

Kreatiinfosfokinaas

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, täheldati kuni 12./14. nädalani CPK taseme tõusu. CPK taseme tõuse > 5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) esines 1,0%-l ja 0,3%-l patsientidest 12/14 nädala jooksul vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas. Enamik tõusudest > 5 korda üle ULN-i olid mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Keskmised CPK väärtused kasvasid 4. nädalaks keskmiselt 60 U/l 12. nädalal ja püsisid seejärel suurema väärtuse juures stabiilsed, sh jätkuravi ajal.

Neutropeenia

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, ilmnedid kuni 12/14 nädala jooksul neutrofiilide arvu langused alla 1×10^9 rakku/l vähemalt ühel mõõtmisel 1,1%-l ja $< 0,1$ %-l patsientidel vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui ANC $< 1 \times 10^9$ rakku/l (vt lõik 4.2). Neutrofiilide keskmine arv langes 4 kuni 8 nädala jooksul. Neutrofiilide arvude langused püsisid algtaseme väärtusest väiksema väärtuse juures aja jooksul stabiilsed, sh jätkuravi ajal.

Psoriaatiline artriit

Üldiselt oli aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti 15 mg upadatsitiniibiga, täheldatud ohutusprofiil kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga. Patsientidel, kes said upadatsitiniibiga kombineeritult MTX-ga ravi, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide määra (vastavalt 2,6 sündmust 100 patsiendiaasta kohta ja 1,3 sündmust 100 patsiendiaasta kohta) ning maksatransaminaaside tõusu (ALAT-tõusuklass 3 ning vastavalt 1,4% ja 0,4% kõrgemad määrad) kui monoterapiaga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit

Üldiselt oli aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, keda raviti 15 mg upadatsitiniibiga, täheldatud ohutusprofiil kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga. Uusi ohutussignaale ei tuvastatud.

Atoopiline dermatiit

Infektsioonid

Kliiniliste uuringute platseebokontrolliga perioodil oli 16 nädala jooksul nakatumise sagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 39% ja 43% võrreldes 30%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade infektsioonide pikaajaline sagedus oli vastavalt 98,5 ja 109,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 16 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 0,8% ja 0,4% võrreldes 0,6%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade tõsiste infektsioonide pikaajaline sagedus oli vastavalt 2,3 ja 2,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Oportunistlikud infektsioonid (v.a tuberkuloos)

Kliiniliste uuringute platseebokontrollitud perioodil olid kõik teatatud oportunistlikud infektsioonid (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) herpeetilised lööbed. Herpeetilise lööbe esinemissagedus 16 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 0,7% ja 0,8% võrreldes 0,4%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade herpeetilise lööbe pikaajaline sagedus oli vastavalt 1,6 ja 1,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel teatati ühest söögitoru kandidiaasi juhtumist.

15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade vöötohatise pikaajaline sagedus oli vastavalt 3,5 ja 5,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Enamik vöötohatise juhtumitest hõlmas üht dermatoomi ja need ei olnud tõsised.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Upadatsitiniibi raviga seotud ALAT-i tõusu ja/või ASAT-i tõusu ($\geq 3 \times \text{ULN}$), lipiidide parameetrite, CPK väärtuste ($> 5 \times \text{ULN}$) ja neutroopenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ rakku/l) annusest sõltuvad muutused olid sarnased nendega, mis saadi reumatoloogilise haiguse kliinilistes uuringutes.

Atoopilise dermatiidi uuringutes täheldati pärast 16. nädalat väikest LDL-kolesterooli tõusu.

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidiga patsientidel täheldatud üldine ohutusprofiil vastas üldjuhul reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud profiilile.

16-nädalasel induktsioonravi perioodil täheldati vöötohatist sagedamini kui 8-nädalasel perioodil.

Infektsioonid

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 20,7% ja platseeborühmas 17,5%. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli infektsioonide esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 38,4% ja 40,6% võrreldes 37,6%-ga platseeborühmas. Infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 73,8 ja 82,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas 1,3%. 8-nädalase jätkuravi jooksul 45 mg upadatsitiniibi annusega täiendavaid tõsiseid infektsioone ei täheldatud. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 3,2% ja 2,4% võrreldes 3,3%-ga platseeborühmas. Tõsiste infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 4,1 ja 3,9 juhtu 100 patsiendiaasta

kohta. Induktsioon- ja säilitusravi etapil kõige sagedamini esinenud tõsine infektsioon oli COVID-19 põhjustatud kopsupõletik.

Oportunistlikud infektsioonid (välja arvatud tuberkuloos)

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 0,4% ja platseeborühmas 0,3%. 8-nädalase jätkuravi jooksul 45 mg upadatsitiniibi annusega täiendavaid oportunistlike infektsioone (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) ei täheldatud. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 0,8% ja 0,4% võrreldes 0,8%-ga platseeborühmas. Oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 0,6 ja 0,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli vöötohatise esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 0,6% ja platseeborühmas 0%. 16-nädalase ravi jooksul 45 mg upadatsitiniibiga oli vöötohatise esinemissagedus 3,9%. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli vöötohatise esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 4,4% ja 4,0% võrreldes 0%-ga platseeborühmas. Vöötohatise pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 5,7 ja 6,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Induktsioonravi ja säilitusravi kliinilistes uuringutes olid upadatsitiniibiga saadud raviga seotud muutused laborianalüüsides, ALAT-i aktiivsuse suurenemine ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ($\geq 3 \times$ normi ülemisest piirist (ULN)), CPK sisaldused ($> 5 \times$ normi ülemisest piirist (ULN)) ja neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1 \times 10^9$ raku/l) üldjuhul sarnased reumatoloogiliste haiguste ja atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes täheldatud muutustega. Täheldati nende laboratoorsete näitajate annusest sõltuvaid muutusi seoses 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisega raviks.

Kuni 8 nädalat kestnud induktsioonravi platseebokontrolliga uuringutes tekkis 45 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas lümfotsüütide arvu vähenemine alla $0,5 \times 10^9$ raku/l vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 2,0%-l ja 0,8%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud säilitusravi platseebokontrolliga uuringutes tekkis 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas lümfotsüütide arvu vähenemine alla $0,5 \times 10^9$ raku/l vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 1,6%-l, 0,8%-l ja 0,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) oli $< 0,5 \times 10^9$ raku/l (vt lõik 4.2). Ravi jooksul upadatsitiniibiga märkimisväärseid muutusi lümfotsüütide arvu keskmistes ei täheldatud.

Pärast 8-nädalast ravi 45 mg upadatsitiniibiga täheldati lipiidide näitajate suurenemisi, kuid pikemaajalisel ravil 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga püsisid need üldjuhul stabiilsena. Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes täheldati patsientidel, kellel olid olnud ravieelsed väärtused alla ettenähtud piirväärtuste, suurenemisi üle ettenähtud piirväärtuste 8 nädala jooksul vähemalt ühel juhul (sh patsiendid, kellel esines isoleeritud tõusnud väärtus) järgmiste sagedustega:

- üldkolesterool $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% ja 11%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas
- LDL-i kolesterool $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% ja 9%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas
- HDL-i kolesterool $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% ja 36%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas
- triglütseriidid $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% ja 4%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas

Crohni tõbi

Upadatsitiniibiga ravitud Crohni tõvega patsientidel täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas upadatsitiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli tõsise infektsiooni esinemissagedus 12-nädalase ravi vältel 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,9% ja 1,7%. Platseebokontrolliga säilitusravi rühmas oli tõsise infektsiooni esinemissagedus 52-nädalase ravi vältel 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 3,2% ja 5,7% võrreldes 4,5%-ga platseeborühmas. Tõsiste infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas patsientidel, kellel tekkis ravivastus 45 mg upadatsitiniibi kasutamisel induktsioonravis, oli vastavalt 5,1 ja 7,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamini esinenud tõsine infektsioon induktsioon- ja säilitusravi uuringutes oli seedetrakti infektsioon.

Seedetrakti perforatsioon

Induktsioonravi III faasi platseebokontrolliga kliiniliste uuringute perioodil teatati 12 nädala jooksul seedetrakti perforatsioonist 1 patsiendil (0,1%), keda raviti 45 mg upadatsitiniibiga, ning mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Kõigist induktsioonravi uuringute ajal 45 mg upadatsitiniibiga ravi saanud patsientidest (n = 938) teatati seedetrakti perforatsioonist 4 patsiendil (0,4%).

Pikaajalise platseebokontrolliga perioodi jooksul teatati seedetrakti perforatsioonist 1 patsiendil, kes sai platseebot (0,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), 1 patsiendil, kes sai 15 mg upadatsitiniibi (0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), ning 1 patsiendil, kes sai 30 mg upadatsitiniibi (0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Kõigist patsientidest, kes said päästvat ravi 30 upadatsitiniibiga (n = 336), teatati pikaajalise ravi kestel seedetrakti perforatsioonist 3 patsiendil (0,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Induktsioon- ja säilitusravi kliinilistes uuringutes olid ALAT-i aktiivsuse suurenemine ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ($\geq 3 \times$ normi ülempiirist), CPK väärtuste ($> 5 \times$ normi ülempiirist), neutropeenia ($ANC < 1 \times 10^9$ rakku/l) ja lipiidide parameetrite laboratoorsed muutused seoses upadatsitiniibi raviga üldiselt sarnased reumatoloogilise haiguse, atoopilise dermatiidi ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes täheldatud muutustega. Täheldati nende laboratoorsete näitajate annusest sõltuvaid muutusi seoses 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisega.

Kuni 12 nädalat kestnud platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes esines lümfotsüütide arvu vähenemist vähemalt ühel mõõtmisel alla $0,5 \times 10^9$ rakku/l 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 2,2%-l ja 2,0%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud platseebokontrolliga säilitusravi uuringutes esines lümfotsüütide arvu vähenemist vähemalt ühel mõõtmisel alla $0,5 \times 10^9$ rakku/l 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 4,6%-l, 5,2%-l ja 1,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui ALC oli $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l (vt lõik 4.2). Ravi ajal upadatsitiniibiga märkimisväärseid muutusi lümfotsüütide keskmises koguarvus ei täheldatud.

Kuni 12 nädalat kestnud platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust vähemalt ühel mõõtmisel alla 8 g/dl 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 2,7%-l ja 1,4%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud platseebokontrolliga säilitusravi uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust vähemalt ühel mõõtmisel alla 8 g/dl 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,4%-l, 4,4%-l ja 2,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui Hb oli < 8 g/dl (vt lõik 4.2). Ravi ajal upadatsitiniibiga märkimisväärseid keskmisi muutusi hemoglobiinikontsentratsioonis ei täheldatud.

Eakad

Atoopilise dermatiidiga 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli piiratud andmete alusel 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui 15 mg annuse korral.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõvega 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli piiratud andmete alusel 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel säilitusravis üldine kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui 15 mg annuse korral (vt lõik 4.4).

Lapsed

III faasi uuringutes raviti kokku 343 atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat, neist 167-le manustati 15 mg. 15 mg upadatsitiniibi ohutusprofiil noorukitel oli sarnane täiskasvanute omaga. 30 mg annuse ohutust ja efektiivsust noorukitel alles uuritakse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Upadatsitiniibi manustati kliinilistes uuringutes annusteni, mis igapäevases AUC-s vastavad 60 mg prolongeeritult vabastavale annusele üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimed olid võrreldavad väiksemate annuste juures täheldatud kõrvaltoimetega ja spetsiifilisi toksilisusi ei tuvastatud. Ligikaudu 90% süsteemses vereringes olevast upadatsitiniibist elimineerub 24 tunni jooksul pärast manustamist (kliinilistes uuringutes hinnatud annusevahemike korral). Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida, et tuvastada kõrvaltoimete nähte ja sümptomeid. Patsiendid, kellel tekivad kõrvaltoimed, peavad saama sobivat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA44

Toimemehhanism

Upadatsitiniib on selektiivne ja reversiibelne Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor. JAK-d on intratsellulaarsed ensüümid, mis edastavad tsütokiini või kasvufaktori signaale, mis osalevad paljudes rakuprotsessides, sh põletikuvastus, hematopoees ja immuuntasakaal. JAK-ensüümide perekonda kuulub neli liiget, JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, mis töötavad paaris signaalivahendajate ja transkriptsiooni aktivaatorite (STAT-d) fosforüülimiseks ja aktiveerimiseks. Fosforüülimine omakorda moduleerib geeniekspressiooni ja rakufunktsiooni. JAK1 on oluline põletikulistes tsütokiini signaalides, JAK2 aga on oluline erütrotsüütide küpsemisel ning JAK3 signaalid omavad tähtsust immuuntasakaalus ja lümfotsüütide funktsioonis.

Inimese rakuanalüüsidest pärssib upadatsitiniib esmajoonel signaali andmist JAK1-ga või JAK1/3-ga, funktsionaalne selektiivsus esineb tsütokiini retseptorite suhtes, mis annavad signaale JAK2 paaride kaudu. Atoopilist dermatiiti põhjustavad proinflammatoorsed tsütokiinid (sealhulgas IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 ja IFN- γ), mis edastavad signaale JAK1 raja kaudu. JAK1 inhibeerimine upadatsitiniibiga vähendab mitmete signaalivahendajate signaalide edastamist, mis põhjustavad atoopilise dermatiidi ilminguid ja sümptomeid, nagu lööbelised nahakahjustused ja sügelus. Proinflammatoorsed tsütokiinid (eelkõige IL-6, IL-7, IL-15 ja IFN- γ) edastavad signaale JAK1 raja kaudu ja osalevad põletikuliste

soolehaiguste patoloogias. JAK1 inhibeerimine upadatsitiniibiga moduleerib põletikukoormust ning põletikuliste soolehaiguste sümptomeid ja nähte põhjustavate JAK-ensüümist sõltuvate tsütokiinide signaale.

Farmakodünaamilised toimed

IL-6-indutseeritud STAT3 ja IL-7-indutseeritud STAT5 fosforüülmise pärssimine

Tervetel vabatahtlikel põhjustas upadatsitiniibi (toimeainet kiiresti vabastav vorm) manustamine annusest ja kontsentratsioonist sõltuva IL-6- (JAK1/JAK2) indukteeritud STAT3 ja IL-7- (JAK1/JAK3) indukteeritud STAT5 fosforüülmise pärssimise täisveres. Maksimaalne pärssimine täheldati 1 tund pärast annustamist, mis pärast annustamisintervalli lõppu läks tagasi peaaegu algtaseme väärtusele.

Lümfotsüüdid

Reumatoidartriidiga patsientidel seostati ravi upadatsitiniibiga keskmise ALC taseme väikese mööduva tõusuga algtaseme väärtusega võrreldes kuni 36. nädalani, mis ravi jätkudes taandus järk-järgult algtasemele või peaaegu tagasi algtaseme väärtusele.

hsCRP

Reumatoidartriidiga patsientidel seostati ravi upadatsitiniibiga keskmiste hsCRP-tasemete langusega algtaseme väärtusest juba 1. nädalal, efekt püsis ravi jätkudes.

Vaktsiini uuring

Upadatsitiniibi mõju humoraalsele vastusele pärast inaktiveeritud pneumokokkidevastase konjugeeritud polüsahhariidvaktsiini (13-valentne, adsorbeeritud) manustamist hinnati 111-l reumatoidartriidiga patsiendil, kes said stabiilset ravi upadatsitiniibiga annuses 15 mg (n = 87) või 30 mg (n = 24). 97% patsientidest (n = 108) said samaaegselt metotreksaati. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines rahuldav humoraalne vastus, mida defineeriti kui ≥ 2 -kordset antikehade kontsentratsiooni suurenemist 4. nädalaks võrreldes ravieelsega vähemalt 6 pneumokoki antigeeni (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F) suhtes 12-st. 4. nädala tulemustes esines rahuldav humoraalne vastus 67,5%-l (95% CI: 57,4; 77,5) ja 56,5%-l (95% CI: 36,3; 76,8) patsientidest, kes said ravi upadatsitiniibi annustega vastavalt 15 mg ja 30 mg.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg üks kord ööpäevas efektiivsust ja ohutust hinnati viies III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus patsientidel, kellel oli möödukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit ja kes vastavad ACR/EULAR 2010 klassifikatsiooni kriteeriumitele (vt tabel 4). Uuringus sobisid osalema 18-aastased ja vanemad patsiendid. Algtaseme nõudeks oli vähemalt 6 valulikku ja 6 turses liigest ning hsCRP tõusul põhinev kinnitus süsteemse põletiku esinemisest. Neli uuringut hõlmasid pikaajalisi jätku-uuringuid kestusega kuni 5 aastat ning üks uuring (SELECT-COMPARE) hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 10 aastat.

Iga uuringu esmane analüüs hõlmas kõiki randomiseeritud osalejaid, kes said vähemalt 1 annuse upadatsitiniibi või platseebot, ja kategooriliste tulemusnäitajate jaoks kasutati puuduva reaktsiooni põhjal välistamist.

III faasi uuringutes oli upadatsitiniibi annuse 15 mg üks kord ööpäevas efektiivsus üldiselt sarnane upadatsitiniibi annusega 30 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 4 Kliiniliste uuringute kokkuvõte

Uuringu nimetus	Populatsioon (n)	Ravirühmad	Peamised tulemusnäitajad
SELECT-EARLY	MTX-naaiivne ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • MTX <p>Monoteraapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 24. nädalal • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiograafiline progressioon (mTSS) • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • MTX <p>Monoteraapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 14. nädalal • Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Hommikune jäikus
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • Platseebo <p>Taustaravimina csDMARD-id</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal • Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Haiguse madal aktiivsus (CDAI) • Hommikune jäikus • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Platseebo • Adalimumab 40 mg <p>Taustaravimina MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 12. nädalal • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) • ACR20 • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) vs. adalimumab • Radiograafiline progressioon (mTSS) • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Haiguse madal aktiivsus (CDAI) • Hommikune jäikus • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • Platseebo <p>Taustaravimina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Uuringu nimetus	Populatsioon (n)	Ravirühmad	Peamised tulemusnäitajad
		csDMARD-id	
<p>Lühendid: ACR20 (või 50) = Ameerika reumatoloogiakolledži (<i>American College of Rheumatology</i>) indeksi paranemine $\geq 20\%$ (või $\geq 50\%$); bDMARD = bioloogiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; CRP = C-reaktiivne valk; DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigest; mTSS = modifitseeritud Sharpi koguskoor; csDMARD = konventsionaalne sünteetiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustik – puude indeks; SF-36 PCS = terviseülevaate (SF-36) lühivormi (36) füüsilise komponendi kokkuvõte; CDAI = haiguse kliiniline aktiivsus; FACIT-F = kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skoor; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; n = arv randomiseeritud.</p> <p>^a Patsiendid ei olnud varem saanud MTX-i või ei saanud rohkem kui 3 nädalast MTX-i annust</p> <p>^b Patsientide reaktsioon MTX-ile oli ebaadekvaatne</p> <p>^c Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus csDMARD-dele; patsiendid, kellel oli varasem kokkupuude mitte enam kui ühe bDMARD-ga, sobisid uuringusse (kuni 20% patsientide koguarvust), kui nende kokkupuude oli kas piiratud (< 3 kuud) või nad olid pidanud lõpetama bDMARD võtmise talumatuse tõttu</p> <p>^c Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus MTX-ile; patsiendid, kellel oli varasem kokkupuude mitte enam kui ühe bDMARD-ga (v.a adalimumab), sobisid uuringusse (kuni 20% uuritavate patsientide koguarvust), kui nende kokkupuude oli kas piiratud (< 3 kuud) või nad olid pidanud lõpetama bDMARD võtmise talumatuse tõttu</p> <p>^e Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe bDMARD suhtes</p>			

Kliiniline ravivastus

Remissioon ja haiguse madal aktiivsus

Uuringutes saavutas märkimisväärselt suurem osa upadatsitiniibi annusega 15 mg ravitud patsientidest haiguse vähese aktiivsuse (DAS28-CRP $\leq 3,2$) ja kliinilise remissiooni (DAS28-CRP < 2,6), võrreldes platseebo-, MTX-i või adalimumabi rühmaga (tabel 5). Adalimumabiga võrreldes saavutati 12. nädalal märkimisväärselt kõrgem haiguse madala aktiivsuse määr uuringus SELECT-COMPARE. Üldiselt olid nii haiguse madala aktiivsuse kui ka kliinilise remissiooni määrad püsivad kõikides patsiendipopulatsioonides, MTX-iga või ilma. 3 aasta pärast jätkas uuringus SELECT-COMPARE algselt randomiseeritud 15 mg upadatsitiniibi ravil 297/651 (45,6%) patsienti ja adalimumabi ravil 111/327 (33,9%) patsienti ning uuringus SELECT-EARLY algselt randomiseeritud 15 mg upadatsitiniibi ravil 216/317 (68,1%) patsienti ja MTX monoterapiaga 149/315 (47,3%) patsienti. Patsientide seas, kes jäid neile algselt määratud ravile, püsisid haiguse vähene aktiivsus ja kliiniline remissioon 3 aasta jooksul.

ACR-i ravivastus

Kõikides uuringutes saavutas suurem hulk 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsiente ACR20, ACR50 ja ACR70 ravivastuse 12. nädalal, võrreldes platseebo-, MTX-i või adalimumabi rühmaga (tabel 5). Toime algus oli kiire erinevatel mõõtmistel, olulised ravivastused ilmnesisid ACR20 osas juba 1. ravinädalal. Jälgiti kestvaid ravivastuseid (MTX-iga või ilma), ACR20/50/70 ravivastused püsisid 3 aastat, patsientide hulgas, kes jäid neile algselt määratud ravile.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga (üksi või kombinatsioonis csDMARD-dega) parandas üksikuid ACR-i komponente, sh valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnangud, HAQ-DI, valu hinnang ja hsCRP.

Tabel 5 Ravivastus ja remissioon

Uuring	SELECT EARLY MTX-Näive		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	PBO	UPA 15 mg

Uuring	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
									mg		
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Nädal											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e, h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g, h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e, h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g, h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e, j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g, i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g, h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g, h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g, h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g, h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e, h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g, h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
<p>Lühendid: ACR20 (või 50 või 70) = Ameerika reumatoloogiakolledži (<i>American College of Rheumatology</i>) indeksi paranemine ≥ 20% (või ≥ 50% või ≥ 70%); ADA = adalimumab; CDAI = kliinilise haiguse aktiivsuse indeks; CR = kliiniline remissioon; CRP = C-reaktiivne valk; DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigest; IR = ebaadekvaatne vastus; LDA = haiguse madal aktiivsus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e Korduva kontrolliga p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus</p> <p>^f Korduva kontrolliga p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus</p> <p>^g Nominaalne p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus</p> <p>^h Nominaalne p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus</p> <p>ⁱ Nominaalne p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus</p> <p>^j Nominaalne p < 0,05 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus</p> <p>^k Nominaalne p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus</p> <p>^l Nominaalne p < 0,05 upadatsitiniib vs MTX-võrdlus</p> <p>Märkus: 48. nädala andmed on tuletatud täieliku analüüsi komplekti (<i>Full analysis set, FAS</i>) analüüsist randomiseeritud grupi poolt, kasutades puuduva reaktsiooni põhjal välistamist.</p>											

Radiograafiline ravivastus

Struktuurse liigesekahjustuse progressiooni pärssimist hinnati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentidega ning erosiooniskoori ja liigespilu ahenemise skooriga 24./26. nädalal ning 48. nädalal uuringutes SELECT-EARLY ja SELECT-COMPARE.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga pärssis märkimisväärselt rohkem struktuurse liigesekahjustuse progressiooni, võrreldes platseebo ja MTX-i kombinatsiooniga uuringus SELECT-COMPARE, ja monoterapiiana, võrreldes MTX-iga uuringus SELECT-EARLY (tabel 6). Erosiooniskoori ja liigespilu ahenemise skoori analüüs oli kooskõlas üldskooridega. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal (mTSS-i muutus ≤ 0) oli mõlemas uuringus märkimisväärselt suurem upadatsitiniibi annusega 15 mg. Struktuurse liigesekahjustuse progressiooni pärssimine püsis mõlemas uuringus 96 nädalat 15 mg upadatsitiniibi saanud patsientidel, kes jäid neile algselt määratud ravile (vastavalt olemasolevatele andmetele 327 patsiendilt uuringust SELECT-COMPARE ja 238 patsiendilt uuringust SELECT-EARLY).

Tabel 6 Radiograafilised muutused

Uuring	SELECT EARLY MTX-Näive		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifitseeritud Sharpi koguskoor, keskmine muutus algtaseme väärtusest					
24 ^b /26 ^c . nädal	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. nädal	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal^d					
24 ^b /26 ^c . nädal	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. nädal	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Lühendid: ADA = adalimumab; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib					
^a Kõik andmed platseebo kohta 48. nädalal on saadud lineaarse ekstrapoleerimisega					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Progresseerumise puudumine on mTSS-i muutus ≤ 0					
^e Nominaalne $p \leq 0,001$ upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					
^f Korduva kontrolliga $p \leq 0,01$ upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					
^g Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Ravi upadatsitiniibi annusega 15 mg (üks või kombinatsioonis csDMARD-idega) andis tulemuseks märkimisväärselt suurema füüsilise funktsiooni paranemise, võrreldes kõikide võrdlusravimitega HAQ-DI-ga mõõtmisel (vt tabel 7). Uuringute SELECT COMPARE ja SELECT EARLY olemasolevate andmete alusel püsis HAQ-DI paranemine 3 aastat 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel, kes jäid neile algselt määratud ravile .

Tabel 7 Keskmine muutus algtaseme väärtusest HAQ-DI-s^{a, b}

Uuring	SELECT EARLY MTX-Näive		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
Algtaseme skoor, keskmine	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Nädal 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g, i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Nädal 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h, i}	-0,6		

Lühendid: ADA = adalimumab; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustik – puude indeks; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib

^a Toodud andmed on keskmised väärtused

^b Tervise hindamise küsimustik – puude indeks: 0 = parim, 3 = halvim; 20 küsimust; 8 kategooriat: riietumine ja enesehooldamine, tõusmine, söömine, jalutamine, hügieen, ulatus, haare ja tegevused.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^h Nominaalne $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs. platseebo või MTX-i võrdlus

ⁱ Nominaalne $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs. adalimumabi võrdlus

Uuringutes SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT ja SELECT-COMPARE andis ravi upadatsitiniibi annusega 15 mg tulemuseks märkimisväärselt suurema paranemise hommikuse liigesjäikuse kestvuse osas, võrreldes platseebo või MTX-iga.

Kliinilistes uuringutes teatasid upadatsitiniibiga ravitud patsiendid olulisest paranemisest elukvaliteedis, mida mõõdeti terviseülevaate (SF-36) lühivormi (36) füüsilise komponendi kokkuvõttega võrreldes platseebo ja MTX-iga. Lisaks teavitati upadatsitiniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga olulist väsimuse vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skooriga (FACIT-F).

Psoriaatiline artriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas ohutust ja efektiivsust hinnati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus 18-aastastel või vanematel mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel. Kõigil patsientidel oli olnud aktiivne psoriaatiline artriit psoriaatilise artriidi klassifitseerimiskriteeriumide (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR) alusel vähemalt 6 kuud, vähemalt 3 valulikku liigest ja vähemalt 3 turses liigest ning aktiivne või anamneesis naastuline psoriaas. Mõlema uuringu puhul oli esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalal ACR20 ravivastuse.

SELECT-PsA 1 oli 24-nädalane uuring, mis viidi läbi 1705 patsiendil, kellel esines ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe mittebioloogilise DMARD-i suhtes. Uuringu alguses said 1393 patsienti (82%) samaaegselt vähemalt üht mittebioloogilist DMARD-i, 1084 patsienti (64%) said samaaegselt ainult MTX-i ja 311 patsienti (18%) said monoterapiat. Patsiendid said upadatsitiniibi annuses 15 mg või 30 mg ööpäevas, adalimumabi või platseebot. 24. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud

patsiendid pimemeetodil üle upadatsitiniibi annustele 15 mg või 30 mg ööpäevas. SELECT-PsA 1 hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 5 aastat.

SELECT-PsA 2 oli 24-nädalane uuring, mis viidi läbi 642 patsiendil, kellel oli ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe bioloogilise DMARD-i suhtes. Uuringu alguses said 296 patsienti (46%) samaaegselt vähemalt üht mittebioloogilist DMARD-i, 222 patsienti (35%) said samaaegselt ainult MTX-i ja 345 patsienti (54%) said monoteraapiat. Patsiendid said upadatsitiniibi annuse 15 mg või 30 mg ööpäevas või platseebot. 24. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid pimemeetodil üle upadatsitiniibi annusele 15 mg või 30 mg ööpäevas. SELECT-PsA 2 hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 3 aastat.

Kliiniline ravivastus

12. nädalal saavutas mõlemas uuringus statistiliselt märksa suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ACR20 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 8). Toime algus oli kiire erinevate mõõdikute alusel, olulised ravivastused ilmnesid ACR20 puhul juba 2. ravinädalal.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeboga üksikuid ACR-i komponente, sh valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnangud, HAQ-DI, valu hinnang ja hsCRP.

Uuringus SELECT-PsA 1 saavutas ravi 15 mg upadatsitiniibiga samaväärsed tulemused võrreldes adalimumabiga patsientide hulga alusel, kes saavutasid 12. nädalal ACR20 ravivastuse, paremust adalimumabi ees ei olnud siiski võimalik näidata.

Mõlemas uuringus täheldati esmaste ja teiseste tulemusnäitajate puhul sarnaseid ravivastuseid nii üksi kui ka kombinatsioonis metotreksaadiga.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati olenemata hinnatud patsientide alagruppidest, sh grupeerimine algtaseme KMI, algtaseme hsCRP ja varasemate mittebioloogiliste DMARD-ide arvu (≤ 1 või > 1) alusel.

Tabel 8 Kliiniline ravivastus uuringutes SELECT-PsA 1 ja SELECT-PsA 2

Uuring	SELECT-PsA1 mittebioloogiline DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		–	33 (24, 42) ^{d,e}	
24. nädal	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. nädal		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. nädal	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. nädal		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. nädal	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. nädal		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)

MDA, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. nädal	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. nädal		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Entesiidi leevenemine (LEI = 0), % patsientidest (95% CI)^a					
12. nädal	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. nädal	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. nädal		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Daktüliidi leevenemine (LDI = 0), % patsientidest (95% CI)^b					
12. nädal	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. nädal	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. nädal		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % patsientidest (95% CI)^c					
16. nädal	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. nädal	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. nädal		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % patsientidest (95% CI)^c					
16. nädal	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. nädal	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. nädal		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Lühendid: ACR20 (või 50 või 70) = Ameerika reumatoloogiakolledži (<i>American College of Rheumatology</i>) indeksi paranemine $\geq 20\%$ (või $\geq 50\%$ või $\geq 70\%$); ADA = adalimumab; bDMARD = bioloogiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; IR = ebapiisav ravivastus; MDA = haiguse minimaalne aktiivsus; PASI75 (või 90) = psoriaasi piirkonna ja raskusastme indeksi paranemine $\geq 75\%$ (või $\geq 90\%$); PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib					
Patsiente, kes katkestasid randomiseeritud ravi või kelle puhul puudusid hindamisinädalal andmed, loeti analüüsidest mittevastavaks. MDA, entesiidi leevenemise ja daktüliidi leevenemise korral 24./56. nädalal loeti 16. nädalal vabastatud patsiendid analüüsidest mittevastavaks.					
^a Algtasemel entesiidiga patsientidel (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 241, 270, ja 265 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 144 ja 133)					
^b Algtasemel daktüliidiga patsientidel (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 126, 136, ja 127 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 64 ja 55)					
^c Algtasemel patsientidel psoriaasiga $\geq 3\%$ kehapiinast (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 211, 214, ja 211 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 131 ja 130)					
^d esmane tulemusnäitaja					
^e Korduva kontrolliga p $\leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus					
^f Korduva kontrolliga p $\leq 0,001$ upadatsitiniibi vs adalimumabi võrdlus (samaväärsusanalüüs)					

Radiograafilise ravivastus

Uuringus SELECT-PsA 1 hinnati struktuursete kahjustuste progressiooni pärssimist radiograafiliselt ja seda väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (*modified Total Sharp Score*, mTSS) ning selle komponentide (erosiooniskoor ja liigeseruumi ahenemise skoor) muutusena algtasemest 24. nädalal.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga pärssis 24. nädalaks statistiliselt oluliselt struktuursete liigesekahjustuste progresseerumist võrreldes platseeboga (tabel 9). Erosiooniskoor ja liigesekahjustuste ahenemise skoor olid kooskõlas üldiste skooridega. 24. nädalal oli radiograafilise progressioonita (mTSS-i muutus $\leq 0,5$) patsientide osakaal 15 mg upadatsitiniibi puhul suurem kui platseeborühma puhul.

Tabel 9 Radiograafilised muutused uuringus SELECT-PsA 1

Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifitseeritud Sharpi koguskoor, keskmine muutus algtaseme väärtusest (95% CI)			
24. nädal	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
56. nädal ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal^b, % (95% CI)			
24. nädal	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
56. nädal ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Lühendid: ADA = adalimumab; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib			
^a Kõik andmed platseebo kohta 56. nädalal on saadud lineaarse ekstrapoleerimisega			
^b Progresseerumise puudumine on mTSS-i muutus ≤ 0,5			
^c Korduva kontrolliga p ≤ 0,001 upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus			

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Uuringus SELECT-PsA 1 ilmnis 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest, hinnatuna HAQ-DI-ga (-0,42 [95% CI: -0,47, -0,37]) võrreldes platseeboga (-0,14 [95% CI: -0,18, -0,09]); paranemine adalimumabiga ravitud patsientidel oli -0,34 (95% CI: -0,38, -0,29). Uuringus SELECT-PsA 2 ilmnis 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel HAQ-DI statistiliselt oluline paranemine algtasemest (-0,30 [95% CI: -0,37, -0,24]) võrreldes platseeboga (-0,10 [95% CI: -0,16, -0,03]). Füüsilise funktsiooni paranemine säilis 56. nädala jooksul mõlemas uuringus.

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati skooriga SF-36v2. Mõlemas uuringus ilmnis 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel füüsiliste komponentide kokkuvõtva (*Physical Component Summary*) skoori statistiliselt märksa suurem paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Mõlemas uuringus ilmnis 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 12. nädalal võrreldes platseeborühmaga väsimuse statistiliselt oluline paranemine algtasemest, mõõdetuna FACIT-F skooriga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Uuringu alguses teatati psoriaatilisest spondüliidist 31%-l ja 34%-l patsientidest vastavalt uuringus SELECT-PsA 1 ja uuringus SELECT-PsA 2. 24. nädalal ilmnis 15 mg upadatsitiniibiga ravitud psoriaatilise spondüliidiga patsientidel haiguse aktiivsuskooi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrolliga uuringus 18-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli aktiivne radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit. Uuring SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) oli 52-nädalane platseebokontrolliga uuring aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 314 patsiendil, kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ravimile (MSPVA) või talumatus või vastunäidustus MSPVA-de suhtes. Patsientidel pidid olema objektiivsed põletikunäitajad, mida näitas C-reaktiivse valgu (CRP) suurenenud sisaldus (määratletud kui > normi ülempiirist) ja/või magnetresonantsuuringul (MRT) sakroiliit ning selgete struktuursete kahjustuste

puudumine ristluu-niudeluu liigestes röntgenuuringul. Patsientidel oli aktiivne haigus, mis oli määratletud skriinimisvisiidil ja algasme visiidil Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksiga (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 ning patsiendi enda kogu seljavalu hindamiskooriga ≥ 4 numbrilisel hindamiskaalal (NRS) 0 – 10. Patsientidel olid olnud algtasemel radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi sümptomid keskmiselt 9,1 aastat ning 29,1% patsientidest kasutas samaaegselt csDMARD-e. 32,9%-l patsientidest oli ebapiisav ravivastus ravile bDMARD-idega või nende talumatus. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 52. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmane uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse). Uuringud hõlmasid pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 2 aastat. Seni on saadaval ja esitatud andmed 14. nädalani.

Kliiniline ravivastus

Uuringus SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) saavutas 14. nädalaks oluliselt suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ASAS40 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 10). Arvulist erinevust ravigruppide vahel täheldati kõigis ajapunktides 2. nädalast 14. nädalani.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeborühmaga 14. nädalaks ASAS komponente nagu patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele, kogu seljavalu hinnang, põletik ja funktsioon ning muid haiguse aktiivsuse näitajaid, sh hsCRP.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati eri alarühmades, sh grupeerimine soo, algaseme KMI, aksiaalse spondüloartriidi sümptomite kestuse, algaseme hsCRP, MRT sakroiliidi, ja bDMARD-ide varasema kasutamise järgi.

Tabel 10. Kliiniline ravivastus uuringus SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Ravirühm	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % patsientidest (95% CI)^a		
14. nädal	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % patsientidest (95% CI)^a		
14. nädal	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS-i osaline leevenemine, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
ASDAS-CRP muutus algtasemest (95% CI)		
14. nädal	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS-i passiivne haigus, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS-i väikese aktiivsusega haigus, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Lühendid: ASAS20 (või ASAS40) = spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu alusel $\geq 20\%$ (või $\geq 40\%$) paranemine; ASDAS-CRP = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk; BASDAI = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib		
^a ASAS20 (ASAS40) ravivastus on $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) paranemine ja absoluutne paranemine algtasemest ≥ 1 (≥ 2) ühiku (vahemik 0 kuni 10) ≥ 3 -s 4-st domeenist (patsiendi üldhinnang, kogu seljavalu, funktsioon ja		

põletik) ning võimaliku järelejäänud domeeni mittehalvenemine (mis määratakse halvenemisena $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku ASAS20 puhul või halvenemisena > 0 ühiku ASAS40 puhul).

^b Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus

^c Korduva kontrolliga $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus

Binaarsete tulemusnäitajate puhul põhinevad tulemused ravivastuseta osalejate andmete imputeerimisel mitme imputatsiooniga. Pidevate tulemusnäitajate puhul põhinevad tulemused vähimruutude keskmise muutusel algtasemega võrreldes, kasutades mitmetasemeliste mudelite kordusmõõtmiste analüüsi.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel ilmnis 14. nädalal BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) alusel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga.

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel paranes 14. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt kogu seljavalu ja öine seljavalu.

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel paranes 14. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt tervisega seotud elukvaliteet ja üldine tervis, mõõdetuna vastavalt ASQoL-i ja ASAS-i terviseindeksiga.

Põletiku objektiivne mõõtmine

Põletikunähte hinnati MRT-ga ja väljendati ristluu-niudeluu liigeste Kanada spodüoartriidi uuringute konsortsiumi (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC) skoori muutuse järgi algtasemega võrreldes. 14. nädalal täheldati 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel lülisamba põletikunähtude olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga.

Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüoartriit)

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus, mis tehti 18-aastastel või vanematel aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, võttes aluseks haiguse aktiivsuskoori (BASDAI) ≥ 4 ja patsiendi kogu seljavalu hindamiskoori ≥ 4 . Mõlemad uuringud hõlmasid pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 2 aastat.

SELECT-AXIS 1 oli 14-nädalane platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi 187 anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või talumatus või vastunäidustus MSPVA-de suhtes ning puudus varasem kokkupuude bioloogiliste DMARD-idega. Uuringu alguses oli patsientidel olnud anküloseeriva spondüliidi sümptomid keskmiselt 14,4 aastat ja ligikaudu 16% patsientidest raviti samal ajal csDMARD-idega. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 14. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse).

SELECT-AXIS 2 (AS) oli 14-nädalane platseebokontrolliga uuring 420-l anküloseeriva spondüliidiga patsiendil, kes olid varem kasutanud bDMARD-e (77,4%-l efektiivsus puudus kas TNF-inhibiitori või interleukiin-17 inhibiitori (IL-17i) suhtes; 30,2%-l oli talumatus; 12,9% oli varem kasutanud kaht bDMARD-i, kuid efektiivsuse puudumist ei olnud). Uuringu alguses olid patsientidel olnud anküloseeriva spondüliidi sümptomid keskmiselt 12,8 aastat ning ligikaudu 31% patsientidest kasutas samaaegselt csDMARD-i. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 14. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmane uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse).

Kliiniline ravivastus

Mõlemas uuringus saavutas 14. nädalaks oluliselt suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ASAS40 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 11). Arvulist erinevust ravigruppide vahel täheldati uuringus SELECT-AXIS 1 alates 2. nädalast ja uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) ASAS40 suhtes alates 4. nädalast.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeborühmaga 14. nädalaks üksikuid ASAS komponente (patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele, kogu seljavalu hinnang, põletik ja funktsioon) ning muid haiguse aktiivsuse näitajaid, sh hsCRP.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati olenemata hinnatud patsientide alagrupidest, sh grupeerimine soo, algtaseme KMI, anküloseeriva spondüliidi sümptomite kestuse, algtaseme hsCRP ja bDMARD-ide varasema kasutamise alusel.

Tabel 11. Kliiniline ravivastus

Uuring	SELECT-AXIS 1 bDMARD-e mittekasutanud		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % patsientidest (95% CI)^{a, b}				
14. nädal	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % patsientidest (95% CI)^a				
14. nädal	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS-i osaline leevenemine, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
ASDAS-CRP muutus algtasemest (95% CI)				
14. nädal	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^c	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
ASDAS-i passiivne haigus, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS-i väikese aktiivsusega haigus, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
ASDAS-i oluline paranemine, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^c	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^c
^a ASAS20 (ASAS40) ravivastus on $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) paranemine ja absoluutne paranemine algtasemest ≥ 1 (≥ 2) ühiku (vahemik 0 kuni 10) ≥ 3 -s 4-st domeenist (patsiendi üldhinnang, kogu seljavalu, funktsioon ja põletik) ning võimaliku järelejäänud domeeni mittehalvenemine (mis määratakse halvenemisena $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku ASAS20 puhul või halvenemisena > 0 ühiku ASAS40 puhul).				
^b Esmane tulemusnäitaja				
^c Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus				
^d Korduva kontrolliga $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus				
^e Võrdlus, korduva kontrollita				
^f SELECT-AXIS 1 järelanalüüs, korduva kontrollita				
Binaarsete tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks mittevastajate hindamisväärtuse analüüs (SELECT-AXIS 1) ja ravivastuseta osalejate andmete imputeerimine mitme imputatsiooniga (SELECT-AXIS 2 [AS]). Pidevate tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks vähimate ruutude keskmine muutus algtasemest, kasutades segamudeleid korduvate mõõtmiste analüüsiks.				

Uuringus SELECT-AXIS 1 püsis efektiivsus 2 aastat, hinnatuna tabelis 11 esitatud tulemusnäitajate põhjal.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud ravitulemused

Mõlemas uuringus saavutati 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalal BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) muutuse alusel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. Uuringus SELECT-AXIS 1 püsis paranemine BASFI põhjal 2 aastat.

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks oluliselt kogu seljavalu ja öine seljavalu võrreldes platseeboga.

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks oluliselt tervisega seotud elukvaliteet ja üldine tervis mõõdetuna vastavalt ASQol-i ja ASAS-i tervise indeksiga võrreldes platseeboga.

Entesiit

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud olemasoleva entesiidiga patsientidel (n = 310) 14. nädalaks entesiit oluliselt võrreldes platseeboga, mõõdetuna Maastrichti anküloseeriva spondüliidi entesiidi skooriga (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES).

Lülisamba liikuvus

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks lülisamba liikuvus oluliselt võrreldes platseeborühmaga, mõõdetuna Bathi anküloseeriva spondüliidi metroloogia indeksiga (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI).

Põletiku objektiivne mõõtmine

Põletikunäitajaid hinnati MRT-ga ja väljendati SPARCC lülisambaskoori muutusena algtasemest. 14. nädalal täheldati mõlemas uuringus 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel lülisamba põletikunähtude olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga. Uuringus SELECT-AXIS 1 püsis MRT-ga hinnatud põletikunäitajate paranemine 2 aastat.

Atoopiline dermatiit

Üks kord ööpäevas manustatud 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ja AD UP) kokku 2584 patsiendil (alates 12 aasta vanusest). Upadatsitiniibi hinnati 344 noorukil ja 2240 täiskasvanud patsiendil, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (AD), mis ei olnud paiksete ravimite abil piisavalt kontrollitav. Ravi alguses pidid patsiendid vastama järgmistele tingimustele: uurija üldise hinnangu (vIGA-AD) skoor ≥ 3 AD üldhinnangus (erüteem, induratsioon/papulatsioon ja immitsemine/koorumine) suureneval raskuse skaalal 0 kuni 4, ekseemi ala ja raskusastme indeksi (EASI) skoor ≥ 16 (liitskoor, milles hinnatakse erüteemi, turse/papulatsiooni, kriimustuste ja lihheniseerumise ulatust ja raskust 4 erinevas kohas kehal), minimaalne kehapinna (BSA) haaratuse osakaal $\geq 10\%$ ja nädala keskmine halvima sügeluse numbriline hindamiskaala (NRS) ≥ 4 .

Kõigis kolmes uuringus said patsiendid 16 nädala jooksul üks kord ööpäevas 15 mg, 30 mg upadatsitiniibi või platseebot. AD UP uuringus said patsiendid ka samal ajal paikselts kasutatavaid kortikosteroide (TCS). Pärast topeltpimedade perioodi lõppu said algul upadatsitiniibi saavad randomiseeritud patsiendid sama annust kuni 260. nädalani. Platseeborühma patsiendid randomiseeriti uuesti 1 : 1-suhtega saama kuni 260. nädalani 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi.

Näitajad ravi alguses

Monoteraapia uuringutes (MEASURE UP 1 ja 2) oli 50,0%-l patsientidest ravi alguses vIGA-AD skoor 3 (mõõdukas) ja 50,0%-l patsientidest oli ravi alguses vIGA-AD skoor 4 (raske). Keskmise EASI ravi alguse skoor oli 29,3 ja keskmine ravi alguse nädalane halvima sügeluse NRS oli 7,3. Samaaegses TCS-uuringus (AD UP) oli 47,1%-l patsientidest ravi alguses vIGA-AD skoor 3 (mõõdukas) ja 52,9%-l patsientidest oli ravi alguses vIGA-AD skoor 4 (raske). Keskmise EASI skoor ravi alguses oli 29,7 ja ravi alguse nädalane halvima sügeluse keskmine NRS oli 7,2.

Kliiniline ravivastus

Monoteraapia (MEASURE UP 1 JA MEASURE UP 2) ja samaaegse TCS (AD UP) uuringud

15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest saavutas 16. nädalal võrreldes platseeboga vIGA-AD 0 või 1, EASI 75 või halvema sügeluse NRS-i paranemise ≥ 4 punkti. Samuti saavutati naha olukorra ja sügeluse kiire paranemine (vt tabel 12).

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid EASI 75 ravivastuse ja keskmine protsentuaalne muutus ravi algusest vastavalt halvima sügeluse NRS-is kuni 16. nädalani uuringutes MEASURE UP 1 ja 2.

Tabel 12. Upadatsitiniibi efektiivsuse tulemused

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomiseeritud patsientide arv	281	281	285	278	276	282	304	300	297
16. nädala tulemusnäitajad, ravivastusega patsientide % (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (kaas-esmane)	8 (5;12)	48 ^d (42;54)	62 ^d (56;68)	5 (2;7)	39 ^d (33;45)	52 ^d (46;58)	11 (7;14)	40 ^d (34;45)	59 ^d (53;64)
EASI 75 ^a (kaas-esmane)	16 (12;21)	70 ^d (64;75)	80 ^d (75;84)	13 (9;17)	60 ^d (54;66)	73 ^d (68;78)	26 (21;31)	65 ^d (59;70)	77 ^d (72;82)
EASI 90 ^a	8 (5;11)	53 ^d (47;59)	66 ^d (60;71)	5 (3;8)	42 ^d (37;48)	58 ^d (53;64)	13 (9;17)	43 ^d (37;48)	63 ^d (58;69)
EASI 100 ^a	2 (0;3)	17 ^d (12;21)	27 ^d (22;32)	1 (0;2)	14 ^d (10;18)	19 ^d (14;23)	1 (0;3)	12 ^c (8;16)	23 ^d (18;27)
Halvima sügeluse NRS ^c (≥ 4 -punktiline paranemine)	12 (8;16)	52 ^d (46;58)	60 ^d (54;66)	9 (6;13)	42 ^d (36;48)	60 ^d (54;65)	15 (11;19)	52 ^d (46;58)	64 ^d (58;69)

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Varase algusega tulemusnäitajad, ravivastusega patsientide % (95% CI)									
EASI 75 ^a (2. nädalal)	4 (1;6)	38 ^d (32;44)	47 ^d (42;53)	4 (1;6)	33 ^d (27;39)	44 ^d (38;50)	7 (4;10)	31 ^d (26;36)	44 ^d (38;50)
Halvima sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine 1. nädalal) ^{c,f}	0 (0;1)	15 ^d (11;19)	20 ^d (15;24)	1 (0;2)	7 ^d (4;11)	16 ^d (11;20)	3 (1;5)	12 ^d (8;16)	19 ^d (15;24)

Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo

Uuritavad, kes vajasisid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastusega uuringus osalejate hulka.

Patsientide arv ning protsent, kes, tulenevalt päästeravimi kasutamisest määratleti 16. nädalal EASI 75 ja vIGA-AD 0/1 näitajate järgi ravivastusega uuringus osalejate hulka platseebo, 15 mg upadatsitiniibi, ning 30 mg upadatsitiniibi rühmas, olid vastavalt 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) uuringus MEASURE UP 1; 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) uuringus MEASURE UP 2; ning 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) uuringus AD UP.

^a Põhineb randomiseeritud osalejate arvul

^b Ravivastusega patsient määratleti kui patsient, kellel oli vIGA-AD 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos vähenemisega ≥ 2 punkti 0–4 järjestusskaalal

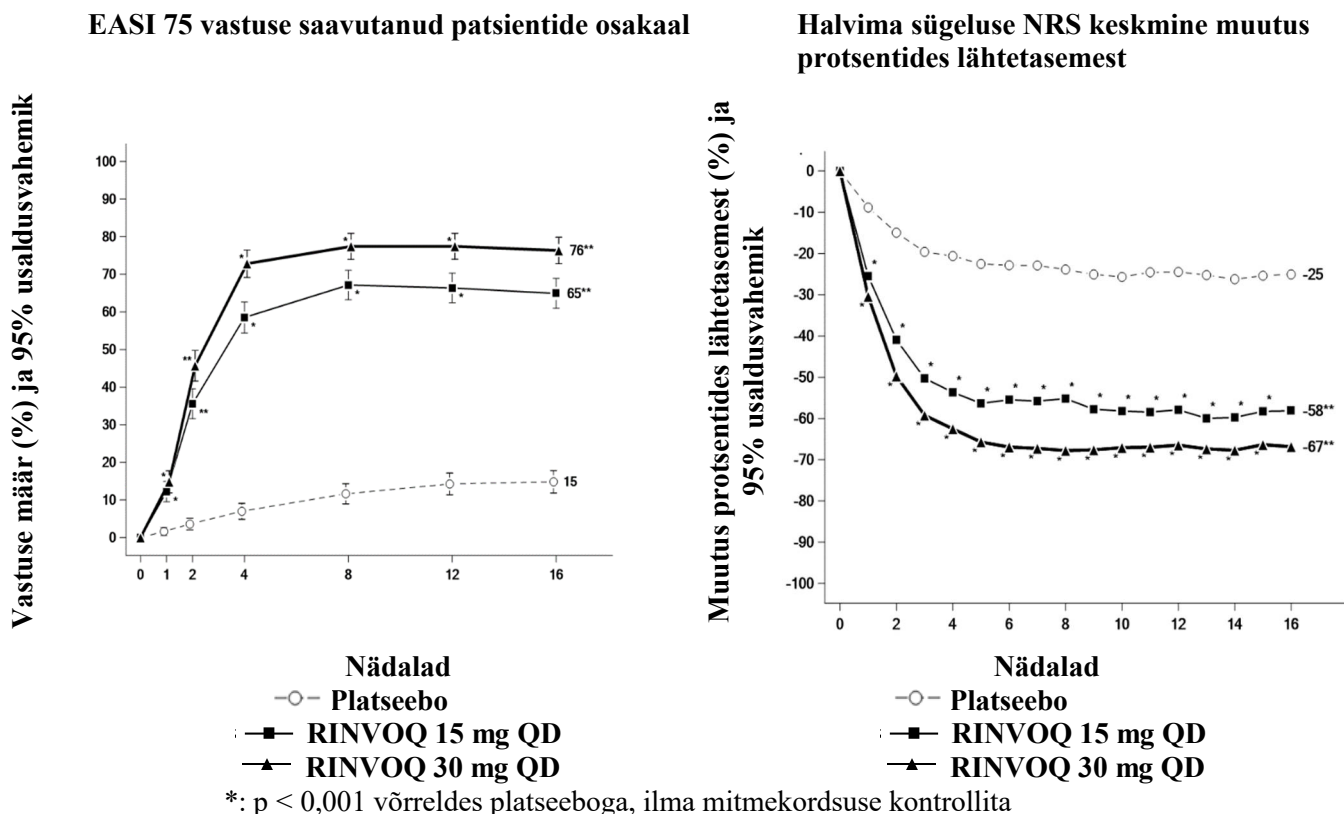
^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli halvima sügeluse NRS ≥ 4 uuringu alguses)

^d Statistiliselt oluline võrreldes platseeboga p < 0,001

^e p < 0,001 võrreldes platseeboga, ilma mitmekordsuse kontrollita

^f Platseeboga võrdluses statistiliselt oluline paranemine oli uuringutes MEASURE UP 1 ja 2 täheldatav upadatsitiniibi 30 mg annusega ravi alustamisest ühe päeva möödudes ning upadatsitiniibi 15 mg annusega ravi alustamisest kahe päeva möödudes

Joonis 1 EASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja keskmine protsentuaalne muutus halvima sügelusest NRS algtasemest uuringutes MEASURE UP 1 ja MEASURE UP 2



***: statistiliselt oluline võrreldes platseeboga $p < 0,001$

Ravi mõjud alarühmades (kehakaal, vanus, sugu, rass ja eelnev süsteemne ravi immunosupressantidega) olid kooskõlas kogu uuringu populatsiooni tulemustega.

15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel säilisid 16. nädala tulemused kuni 52. nädalani.

Elukvaliteet / patsiendi teatatud tulemusnäitajad

Tabel 13 Patsiendi teatatud upadatsitiniibi tulemused 16. nädalal

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Ravirühm						
Randomiseeritud patsientide arv	281	281	285	278	276	282
Ravivastusega patsientide % (95% CI)						
ADerm-SS nahavalu (≥ 4 -punktiline paranemine) ^a	15 (10;20)	54 ^e (47;60)	63 ^e (57;69)	13 (9;18)	49 ^e (43;56)	65 ^e (59;71)
ADerm-IS uni (≥ 12 -punktiline paranemine) ^{a,b}	13 (9;18)	55 ^e (48;62)	66 ^e (60;72)	12 (8;17)	50 ^e (44;57)	62 ^e (56;69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2;7)	30 ^e (25;36)	41 ^e (35;47)	5 (2;7)	24 ^e (19;29)	38 ^e (32;44)
HADS ärevuse skoor < 8 ja HADS depressiooni skoor < 8 ^d	14 (8;20)	46 ^e (37;54)	49 ^e (41;57)	11 (6;17)	46 ^e (38;54)	56 ^e (48;64)
<p>Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo; DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>) = dermatoloogiline elukvaliteedi indeks; HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) = haigla ärevuse ja depressiooni skaala</p> <p>Uuritavad, kes vajasisid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastuseta uuringus osalejate hulka.</p> <p>Määratud läviväärtused vastavad minimaalselt kliiniliselt olulisele erinevusele (MCID) ja neid kasutati ravivastuse määramiseks.</p> <p>^a Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kelle hindamise skoor oli > MCID uuringu alguses).</p> <p>^b ADerm-IS uni hindab AD-st põhjustatud raskusi uinumisel, une mõju ja öösel ärkamist.</p> <p>^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli DLQI > 1 uuringu alguses)</p> <p>^d Tulemused kajastavad hindamiskriteeriumitele vastavat patsientide alamrühma (patsiente, kelle HADS ärevuse skoor oli uuringu alguses ≥ 8 või kelle HADS depressiooni skoor oli uuringu alguses ≥ 8)</p> <p>^e Statistiliselt oluline võrreldes platseeboga $p < 0,001$</p>						

Haavandiline koliit

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus: kahes induktsioonravi replikatsioonuurings, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) ja UC-2 (U-ACCOMPLISH), ja säilitusravi uuringus UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Haiguse aktiivsus põhines kohandatud Mayo skooril (aMS – *adapted Mayo score*, Mayo hindamissüsteem, välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskoorist, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskoor (*stool frequency subscore*, SFS), rektaalveritsuste alamskoor (*rectal bleeding subscore*, RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskoor (*endoscopy subscore*, ES).

Induktsioonravi uuringud (UC-1 ja UC-2)

Uuringutes UC-1 ja UC-2 randomiseeriti 988 patsienti (vastavalt 473 ja 515 patsienti) suhtega 2 : 1 rühmadesse, milles manustati 45 mg upadatsitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul ja milles tehti efektiivsuse analüüs. Kõigil kaasatud patsientidel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit, mida määratleti aMS-iga 5 kuni 9 ja ES-iga 2 või 3, ja varasem ravi oli tõestatud ebaõnnestunud, sealhulgas oli tekkinud ebapiisav ravivastus, ravivastus oli kadunud või oli olnud varasema tavapärase ravi ja/või bioloogilise ravi talumatus. Varasemat ravi ebaõnnestumist vähemalt ühe bioloogilise raviga (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine) esines vastavalt 52%-l (246/473) ja 51%-l (262/515) patsientidest. Varasemat ravi ebaõnnestumist tavapärase ravi, kuid mitte bioloogilise raviga (ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta) esines vastavalt 48%-l (227/473) ja 49%-l (253/515) patsientidest.

Uuringutes UC-1 ja UC-2 kasutasid ravieelselt kortikosteroide 39% ja 37% patsientidest, metotreksaati 1,1% ja 0,6% patsientidest ning aminosalitsülaate 68% ja 69% patsientidest. Tiopuriini ei olnud uuringutes lubatud samal ajal kasutada. Patsientide haiguse aktiivsus oli mõõdukas (aMS ≥ 5 ; ≤ 7) 61%-l ja 60%-l patsientidest ning raske (aMS > 7) 39%-l ja 40%-l patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 8. nädalaks. Tabelis 14 on näidatud esimene ja põhilised teisesed tulemusnäitajad, sealhulgas kliiniline ravivastus, limaskesta paranemine, limaskesta histoloogiline-endoskoopiline paranemine ja limaskesta süvapanemine.

Tabel 14 Induktsioonravi uuringutes UC-1 ja UC-2 8. nädalaks esmase ja põhilised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

Tulemusnäitaja	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Ravi erinevus (95% CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Ravi erinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Kliiniline ravivastus^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Limaskesta paranemine^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histoloogiline-endoskoopiline limaskesta paranemine^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Limaskesta süvapanemine^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Lühendid: PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib; aMS = kohandatud Mayo skoor, mis põhineb Mayo hindamissüsteemil (välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskoorist, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskoor (SFS), rektaalveritsuste alamskoor (RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskoor (ES).
⁺ „Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumisega“ patsientide arv uuringutes UC-1 ja UC-2 on platseeborühmas vastavalt 78 ja 89 ning 45 mg upadatsitiniibi rühmas 168 ja 173; „Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta“ patsientide arv uuringutes UC-1 ja UC-2 on platseeborühmas vastavalt 76 ja 85 ning 45 mg upadatsitiniibi rühmas 151 ja 168.

* $p < 0,001$; kohandatud ravi erinevus (95% CI)

^a aMS-i kohaselt: $SFS \leq 1$ ja mitte kõrgem ravieelsest, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ ilma rabaduseta

^b aMS-i kohaselt: vähenemine ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$ ravieelsest ning RBS-i vähenemine ≥ 1 ravieelsest või absoluutne $RBS \leq 1$.

^c $ES \leq 1$ ilma rabaduseta

^d $ES \leq 1$ ilma rabaduseta ja Geboesi skoor $\leq 3,1$ (näitab neutrofiilide infiltratsiooni $< 5\%$ -l krüptidest, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

^e $ES = 0$, Geboesi skoor < 2 (näitab neutrofiilide puudumist krüptis või limaskesta päris kihis ning eosinofiilide arvu mitteduurenemist, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta)

Haiguse aktiivsus ja sümptomid

Osaline kohandatud Mayo skoor (*partial adapted Mayo score*, paMS) koosneb SFS-ist ja RBS-ist. Sümptomaatilist ravivastust paMS-i kohaselt määratletakse vähenemisena ≥ 1 punkti ja $\geq 30\%$ ravieelsest ja RBS-i vähenemisena ≥ 1 või absoluutväärtusena $RBS \leq 1$. Statistiliselt oluline paranemine platseeboga võrreldes paMS-i kohaselt tekkis juba 2. nädalal (UC-1: 60,1% vs 27,3%, ja UC-2: 63,3% vs 25,9%).

Pikendatud induktioonravi

Kokku 125 patsiendil uuringutes UC-1 ja UC-2, kellel ei saavutatud pärast 8-nädalast ravi 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas kliinilist ravivastust, alustati 8-nädalast avatud induktioonravi jätkuperioodi. Pärast veel 8-nädalast ravi (kokku 16 nädalat) 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas

saavutas 48,3% patsientidest aMS-i kohaselt kliinilise ravivastuse. Patsientide seas, kellel saavutati ravivastus 16-nädalase raviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas, säilitas kliinilise ravivastuse 52. nädalaks ravimisel 15 mg and 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas aMS-i kohaselt vastavalt 35,7% ja 66,7% ning kliinilise remissiooni aMS-i kohaselt 19,0% ja 33,3% patsientidest.

Säilitusravi uuring (UC-3)

UC-3 efektiivsuse analüüs tehti 451 patsiendi kohta, kellel saavutati kliiniline ravivastus aMS-i kohaselt 8-nädalase induktsioonraviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, milles manustati 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas kuni 52 nädala jooksul.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalaks. Tabelis 15 on näidatud põhilised teised tulemusnäitajad, sealhulgas kliinilise remissiooni püsimine, kortikosteroidideta kliiniline remissioon, limaskesta paranemine, limaskesta histoloogiline-endoskoopiline paranemine ja limaskesta süvapanemine.

Tabel 15. Säilitusravi uuringus UC-3 52. nädalaks esmase ja põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ravi erinevus 15 mg vs. platseebo (95% CI)	Ravi erinevus 30 mg vs. platseebo (95% CI)
Kliiniline remissioon^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Kliinilise remissiooni püsimine^b	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ravi erinevus 15 mg vs. platseebo (95% CI)	Ravi erinevus 30 mg vs. platseebo (95% CI)
Limaskesta paranemine^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histoloogiline-endoskoopiline limaskesta paranemine^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Limaskesta süvaparane mine^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Lühendid: PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib; aMS = kohandatud Mayo skoor, mis põhineb Mayo hindamissüsteemil (välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskooriga, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskooriga (SFS), rektaalveritsuste alamskooriga (RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskooriga (ES).

⁺“Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumisega“ patsiente on 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas vastavalt 81, 71 ja 73. “Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta“ patsiente on 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas vastavalt 68, 77 ja 81.

* p < 0,001; kohandatud ravi erinevus (95% CI)

^a aMS-i kohaselt: SFS ≤ 1 ja mitte kõrgem ravieelsest, RBS = 0, ES ≤ 1 ilma rabaduseta

^b Kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalal patsientide seas, kes saavutasid induktsioonravi lõpuks kliinilise remissiooni.

^c Kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalal ja kortikosteroidideta ≥ 90 päeva jooksul vahetult enne 52. nädalat patsientide seas, kes saavutasid induktsioonravi lõpuks kliinilise remissiooni.

^d ES ≤ 1 ilma rabaduseta

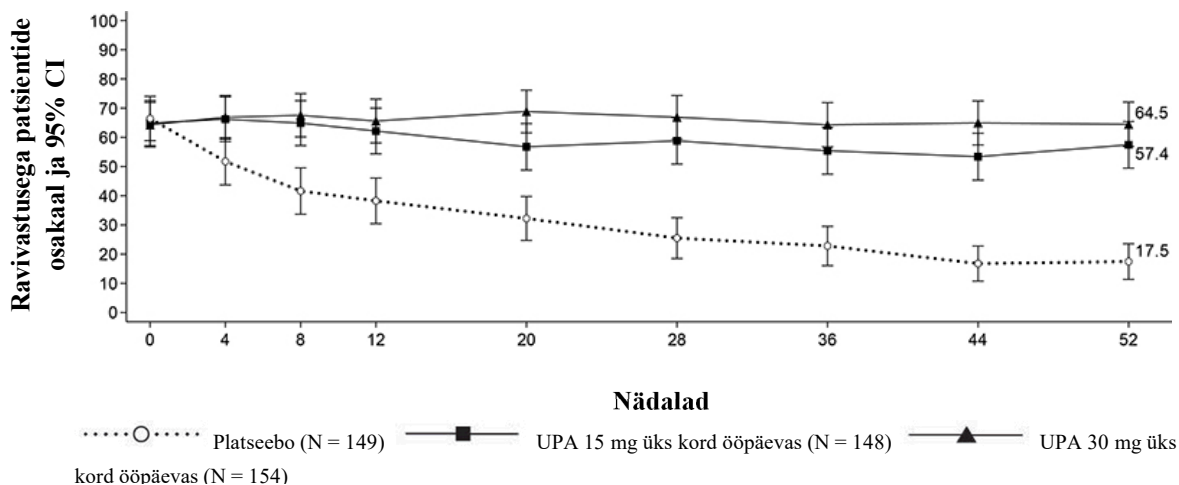
^e ES ≤ 1 ilma rabaduseta ja Geboesi skoor ≤ 3,1 (näitab neutrofiilide infiltratsiooni < 5%-l krüptidest, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

^f ES = 0, Geboesi skoor < 2 (näitab neutrofiilide puudumist krüptis või limaskesta päriskihis ning eosinofiilide arvu mittersuurenemist, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

Haigusümptomid

Sümptomaatiline remissioon paMS-i kohaselt, mis on määratletud kui SFS < 1 ja RBS = 0, saavutati aja jooksul 52. nädalaks rohkematel patsientidel, keda raviti 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga (joonis 2).

Joonis 2 Säilitusravi uuringus UC-3 kohandatud osalise Mayo skoori kohaselt aja jooksul sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Endoskoopiline hindamine

Endoskoopilist remissiooni (limaskesta normaalse välimuse saavutamine endoskoopilisel hindamisel) määratleti ES = 0-ina. Oluliselt suuremal osal 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeborühmaga saavutati 8. nädalal endoskoopiline remissioon (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). Uuringus UC-3 saavutati oluliselt suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeboga 52. nädalal endoskoopiline remissioon (24,2% ja 25,9% vs. 5,6%). Patsientide seas, kellel saavutati limaskesta paranemine induktsioonravi lõpuks, püsis limaskesta paranemine 52. nädalal (ES ≤ 1 ilma rabeleduseta) oluliselt suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeboga (61,6% ja 69,5% vs. 19,2%).

Elukvaliteet

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel saavutati platseeboga võrreldes tervisega seotud elukvaliteedi oluliselt suurem ja kliiniliselt oluline paranemine, mõõdetuna põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) üldskooriga. Paranemist nähti kõigis 4 domeeni skooris: süsteemsed sümptomid (sh väsimus), sotsiaalne funktsioneerimine, emotsionaalne funktsioneerimine ja soolesümptomid (sh kõhuvalu ja sooletühjenduse tung). IBDQ üldskoori muutused 8. nädalal ravieelsega võrreldes 45 mg upadatsitiniibi kasutamisel üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga olid uuringus UC-1 55,3 ja 21,7 ning uuringus UC-2 52,2 ja 21,1. IBDQ üldskoori muutused 52. nädalaks olid ravieelsega võrreldes 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 49,2; 58,9 ja 17,9.

Crohni tõbi

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus: kahes induktsioonravi uuringus CD-1 (U-EXCEED) ja CD-2 (U-EXCEL), millele järgnes 52-nädalane

säilitusravi, ja pikaajalises jätku-uuringus CD-3 (U-ENDURE). Esmased tulemusnäitajad olid kliiniline remissioon ja endoskoopiline ravivastus CD-1 ja CD-2 puhul 12. nädalal ja CD-3 puhul 52. nädalal.

Kaasatud patsiendid olid 18- kuni 75-aastased, mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega, mida määratleti väga pehme või vedela sooletühjenduse keskmise sagedusega (*stool frequency*, SF) ööpäevas ≥ 4 ja/või keskmise kõhuvalu skooriga (*abdominal pain score*, APS) ööpäevas ≥ 2 ning keskselt läbivaadatud lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 või isoleeritud soolesulguse haiguse skooriga ≥ 4 , välja arvatud kitsenemiskomponent. Süмптоomaatiliste soolestriktuuridega patsiendid jäeti Crohni tõve uuringutest välja.

Induktsioonravi uuringud (CD-1 ja CD-2)

Uuringutes CD-1 ja CD-2 randomiseeriti 1021 patsienti (vastavalt 495 ja 526 patsienti) ravi määramise suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati 12 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas või platseebot.

Uuringus CD-1 oli kõigil patsientidel olnud ühe või mitme bioloogilise ravimi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine). Neist patsientidest 61%-l (301/495) oli olnud kahe või enama bioloogilise ravi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus.

Uuringus CD-2 oli 45%-l (239/526) patsientidest olnud ühe või mitme bioloogilise ravimi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine) ja 55%-l (287/526) patsientidest oli olnud tavapärase ravi, kuid mitte bioloogilise ravi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud selle suhtes talumatus (ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta).

Uuringutes CD-1 ja CD-2 kasutas ravieelselt 34% ja 36% patsientidest kortikosteroide, 7% ja 3% patsientidest said immunomodulaatoreid ning 15% ja 25% patsientidest said ravi aminosalitsülaatidega.

Mõlemas uuringus alustasid ravieelselt kortikosteroide kasutanud patsiendid alates 4. nädalast kortikosteroidide vähendamise raviskeemi.

Mõlemas uuringus oli ka 12-nädalane raviperioodi pikendus 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas patsientidele, kes kasutasid 45 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas ja ei saavutanud 12. nädalaks kliinilist ravivastust SF/APS-i järgi (väga pehme või vedela sooletühjenduse keskmise sageduse ööpäevas vähenemine $\geq 30\%$ ja/või ööpäeva keskmise kõhuvalu skoori vähenemine $\geq 30\%$ ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt).

Kliiniline haiguse aktiivsus ja sümptomid

Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas oluliselt suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest 12. nädalaks platseeboga võrreldes esmase tulemusnäitaja kliinilise remissiooni (tabel 16). Efektiivsus tekkis kiiresti ja saavutati juba 2. nädalal (tabel 16).

Mõlemas uuringus paranes 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel väsimus ravieelsega võrreldes oluliselt rohkem, mõõdetuna 12. nädalal platseeboga võrreldes FACIT-F skooriga.

Endoskoopiline hindamine

Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas oluliselt suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest 12. nädalaks platseeboga võrreldes teise esmase tulemusnäitaja endoskoopilise ravivastuse (tabel 16). Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas platseeboga võrreldes (vastavalt 0% ja 5%) suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 14% ja 19%) SES-CD 0-2.

Tabel 16. Induktsioonravi uuringutes CD-1 ja CD-2 esmased ja täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

Uuring	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Ravierinevus (95% CI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Ravi vahe (95% CI)
Esmased tulemusnäitajad 12. nädalal						
Kliiniline remissioon^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14, 37)
Endoskoopiline ravivastus^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19, 39)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25, 46)
Täiendavad tulemusnäitajad 12. nädalal						
Kliiniline remissioon CDAI järgi^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Kliiniline ravivastus (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^{ae}	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19, 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22, 44)*
Endoskoopiline remissioon^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Limaskesta paranemine^g	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13, 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14, 25)***
Varase alguse tulemusnäitajad						
Kliiniline remissioon 4. nädalal^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 2. nädalal^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
<p>Lühendid PBO = platseebo, UPA = upadatsitiniib * p < 0,001, kohandatud ravierinevus (95% CI) ** p < 0,01, kohandatud ravierinevus (95% CI) *** nominaalne p < 0,001 UPA vs PBO võrdlus, kohandatud ravierinevus (95% CI) ^a Ööpäeva keskmine SF ≤ 2,8 ja APS ≤ 1,0 ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt ^b SES-CD vähenemine > 50% induktsioonravi algtasemelt (või patsientidel, kellel oli induktsioonravi algtasemel SES-CD 4, vähenemine vähemalt 2 punkti induktsioonravi algtasemelt) ^c CDAI < 150 ^d CDAI vähenemine vähemalt 100 punkti ravieelsega võrreldes ^e Steroidi kasutamise lõpetamine ja kliinilise remissiooni saavutamine ravieelselt steroide kasutanud patsientidel ^f SES-CD ≤ 4 ja vähenemine vähemalt 2 punkti ravieelsega võrreldes ja mitte ühegi üksikmuutuja alamskoor ei ole > 1</p>						

^g SES-CD haavandilise pinna alamskoor 0 patsientidel, kellel oli ravieelne SES-CD haavandilise pinna alamskoor ≥ 1

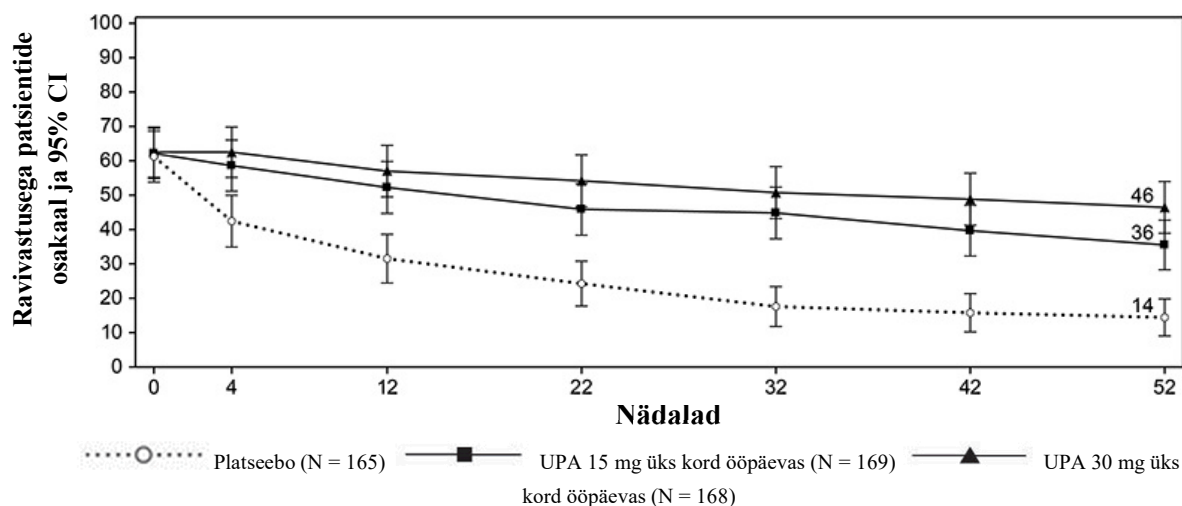
Säilitusravi uuring (CD-3)

Uuringu CD-3 efektiivsuse analüüsis hinnati 502 patsienti, kes saavutasid SF/APS-i järgi kliinilise ravivastuse 12-nädalase induktsioonraviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kes said 52 nädalat säilitusravi raviskeemi 15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas või platseebot.

Haiguse kliiniline aktiivsus ja sümptomid

15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt suurem osa esmase tulemusnäitaja kliinilise remissiooni (joonis 3, tabel 17).

Joonis 3. Säilitusravi uuringus CD-3 kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



30 mg upadatsitiniibi kasutanud patsientidel paranes väsimus 52. nädalaks ravieelsega võrreldes oluliselt rohkem kui platseebo kasutamisel, mõõdetuna FACIT-F skooriga.

Tabel 17. Säilitusravi uuringus CD-3 52. nädalaks esmased ja täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

Ravirühm	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Ravierinevus 15 mg vs PBO (95% CI)	Ravierinevus 30 mg vs PBO (95% CI)
Esmased tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)

Endoskoopiline ravivastus^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Täiendavad tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon CDAI järgi^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Kliiniline ravivastus (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Kliinilise remissiooni püsimine^{a,f}	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Endoskoopiline remissioon^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Limaskestast paranemine^h	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Sügav remissioon^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Lühendid: PBO = platseebo, UPA = upadatsitiniib

⁺ Platseeborühmas olid patsiendid, kes saavutasid induktsioonravi uuringu lõpuks 45 mg upadatsitiniibiga kliinilise ravivastuse SF/APS-i järgi ja kes randomiseeriti säilitusravi algul platseebot kasutama.

* $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI)

** $p < 0,01$, kohandatud ravierinevus (95% CI)

*** nominaalne $p < 0,001$ UPA vs PBO võrdlus, kohandatud ravierinevus (95% CI)

^a Ööpäeva keskmine SF $\leq 2,8$ ja APS $\leq 1,0$ ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt

^b SES-CD vähenemine $> 50\%$ induktsioonravi algtasemelt (või patsientidel, kellel oli induktsioonravi algtasemel SES-CD 4, vähenemine vähemalt 2 punkti induktsioonravi algtasemelt)

^c CDAI < 150

^d CDAI vähenemine ≥ 100 punkti ravieelsega võrreldes

^e Kortikosteroidideta 90 päeva enne 52. nädalat ja kliinilise remissiooni saavutamine. Patsiendirühmas, kes kasutas induktsioonravi algtasemel kortikosteroide, ei kasutanud 38% (N = 63) 15 mg upadatsitiniibi rühmas, 38% (N = 63) 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja 5% (N = 61) platseeborühmas kortikosteroide 90 päeva enne 52. nädalat ja saavutasid kliinilise remissiooni

^f Määratletud kliinilise remissiooni saavutamisenähtude 52. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni säilitusravi uuringut alustades

^g SES-CD ≤ 4 ja vähenemine vähemalt 2 punkti ravieelsega võrreldes ja mitte ühegi üksikmuutuja alamskoor ei ole > 1

^h SES-CD haavandilise pinna alamskoor 0 patsientidel, kellel oli ravieelne SES-CD haavandilise pinna alamskoor ≥ 1

ⁱ Kliiniline remissioon ja endoskoopiline remissioon

Patsiendid, kellel ei olnud saavutatud uuringutes CD-1 ja CD-2 (122 patsienti) kliinilist ravivastust SF/APS järgi upadatsitiniibiga saadud induktsioonravi 12. nädalal, said ravi 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas veel 12 nädalat. Neist patsientidest 53% saavutas kliinilise ravivastuse 24. nädalal. Patsientidest, kellel tekkis ravivastus pikendatud raviperioodil ja kes jätkasid säilitusravi 30 mg upadatsitiniibiga, saavutas 25% kliinilise remissiooni ja 22% saavutas endoskoopilise ravivastuse 52. nädalaks.

Endoskoopiline hindamine

Uuringus CD-3 saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt suurem osa 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest esmase tulemusnäitaja endoskoopilise ravivastuse (tabel 17). Lisaks tabelis 17 kirjeldatud endoskoopilistele tulemusnäitajatele saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes (3%) oluliselt suurem osa 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 11% ja 21%) SES-CD 0-2. Kortikosteroidide kasutamiseta endoskoopiline remissioon patsientidel, kes kasutasid ravieelselt steroidi, saavutati 52. nädalal platseeboga (3%) võrreldes suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 17% ja 25%).

Sooleväliste nähtude kadumine

Sooleväliste nähtude kadumist täheldati 52. nädalal platseeboga (15%) võrreldes suuremal osal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (25%) ja oluliselt suuremal osal 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (36%).

Päästev ravi

Uuringus CD-3 oli patsientidele, kellel oli ravivastus ebapiisav või kadus, lubatud anda päästvat ravi 30 mg upadatsitiniibiga. 15 mg upadatsitiniibi rühma randomiseeritud patsientidest, kes said päästvat ravi 30 mg upadatsitiniibiga vähemalt 12 nädalat, saavutas 84% (76/90) kliinilise ravivastuse SF/APS-i järgi ja 48% (43/90) saavutas kliinilise remissiooni 12 nädala möödumisel päästva ravi alustamisest.

Ravitulemused tervisega seotud elukvaliteedi osas

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel saavutati platseeboga võrreldes tervisega seotud elukvaliteedi (*Health-Related Quality of Life*, HRQOL) suurem paranemine, mõõdetuna põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) koguskooriga. Paranemist täheldati kõigi 4 domeeni skoorides: süsteemsed sümptomid (sealhulgas väsimus) ja soolesümptomid (sealhulgas kõhuvalu ja sooletühjendamise tung), samuti sotsiaalne ja emotsionaalne funktsioneerimine. IBDQ koguskoori muutused ravieelsega võrreldes 12. nädalaks pärast ravi 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes olid vastavalt uuringus CD-1 46,0 ja 21,6 ja uuringus CD-2 46,3 ja 24,4. IBDQ koguskoori muutused ravieelsega võrreldes 52. nädalaks 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ja platseebot kasutanud patsientidel olid vastavalt 59,3, 64,5 ja 46,4.

Lapsed

Kolmes III faasi uuringus randomiseeriti 344 mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat saama kas 15 mg (N = 114) või 30 mg (N = 114) upadatsitiniibi või platseebot (N = 116) monoterapiiana või kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega. Efektiivsus oli noorukite ja täiskasvanute võrdluses sarnane. Ohutusprofiil oli noorukitel üldjuhul sarnane täiskasvanute profiiliga, kuid mõnede kõrvaltoimete, sealhulgas neutroopenia ja võõtohatise korral esines annusest sõltuv esinemissageduse suurenemine. Mõlema annusega oli neutroopenia määr noorukitel võrreldes täiskasvanutega veidi suurem. 30 mg annuse korral oli võõtohatise sagedus noorukitel võrreldav täiskasvanute omaga. 30 mg annuse ohutust ja efektiivsust noorukitel veel uuritakse.

Tabel 18. Upadatsitiniibi efektiivsuse tulemused noorukitel 16. nädalal

Uuring	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Ravirühm						
Randomiseeritud noorukite arv	40	42	36	33	40	39
Ravivastusega patsientide % (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Halvima sügeluse NRS ^c (≥ 4-punktiline paranemine)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo Uuritavad, kes vajasisid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastusega uuringus osalejate hulka. ^a Põhineb randomiseeritud osalejate arvul ^b Ravivastusega patsient määratleti kui patsient, kellel oli vIGA-AD 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“), vähenemine ≥ 2 punkti 0–4 järjestusskaalal. ^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli halvima sügeluse NRS ≥ 4 uuringu alguses).						

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada RINVOQ’iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise idiopaatilise artriidi (sh reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, spondüloartriit, juveniilne idiopaatiline artriit), atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Terapeutilise annustamise vahemikus on upadatsitiniibi plasmakontsentratsioon proportsionaalne ravimi annusega. Stabiilsed plasma kontsentratsioonid saavutatakse 4 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga pärast mitut manustamist üks kord ööpäevas.

Imendumine

Pärast upadatsitiniibi prolungeeritult vabastava ravimvormi suukaudset manustamist imendub upadatsitiniib mediaanväärtusega T_{max} 2 kuni 4 tunni jooksul. Upadatsitiniibi manustamine koos kõrge rasvasisaldusega toitudega ei avaldanud olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonidele (AUC tõusis 29% ja C_{max} 39% kuni 60% võrra). Kliinilistes uuringutes manustati upadatsitiniibi söögiaegadest sõltumatult (vt lõik 4.2). *In vitro*’s on upadatsitiniib väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat.

Jaotumine

52% upadatsitiniibist seondub plasmavalkudega. Upadatsitiniib jaotub sarnaselt plasma ja vere rakukomponentide vahel, nagu näitab vere ja plasma suhe 1.0.

Metabolism

Upadatsitiniibi metabolism on vahendatud CYP3A4 ja potentsiaalse väikse panusega CYP2D6 poolt. Upadatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus on omistatav lähtemolekulile. Inimestega tehtud radioaktiivsusmürgistusega uuringus moodustas muutumatu upadatsitiniib 79% plasma kogu radioaktiivsusest, samas kui peamine metaboliit (monooksüdatsiooni saadus, millele järgneb glükuronisatsioon) moodustas 13% plasma kogu radioaktiivsusest. Ühtki aktiivset upadatsitiniibi metaboliiti pole tuvastatud.

Eritumine

Pärast üht annust [¹⁴C]-upadatsitiniibi toimeainet kiiresti vabastavat lahust, eritus upadatsitiniib valdavalt muutumatu lähteainena uriini (24%) ja väljaheite (38%) kaudu. Ligikaudu 34% upadatsitiniibi annusest eritus metaboliitidena. Upadatsitiniibi keskmine lõplik eritumise poolestusaeg oli vahemikus 9 kuni 14 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Upadatsitiniibi AUC oli 18%, 33% ja 44% kõrgem vastavalt kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 60 kuni 89 ml/min/1,73 m²), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30 kuni 59 ml/min/1,73 m²) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15 kuni 29 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi C_{max} oli sarnane normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga uuritavatel. Kergel või mõõdukal neerukahjustusel ei ole kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh A) ja mõõdukas (Childi-Pugh B) maksakahjustus ei avalda kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile. Upadatsitiniibi AUC oli 28% ja 24% kõrgem vastavalt kerge ja mõõduka maksakahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi C_{max} oli muutumatu kerge maksakahjustusega uuritavatel ja 43% kõrgem mõõduka maksakahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi ei uuritud raske (Childi-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

Upadatsitiniibi farmakokineetikat reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ei ole veel hinnatud (vt lõik 4.2).

Upadatsitiniibi farmakokineetika ja tasakaalukontsentratsioon on atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat sarnane. Noorukitele kehakaaluga 30 kg kuni < 40 kg kohalduva annustamisskeemi väljaselgitamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni.

Upadatsitiniibi farmakokineetikat atoopilise dermatiidiga lastel (< 12-aastastel) ei ole uuritud.

Püsitegurid

Vanus, sugu, kehakaal, rass ja rahvuskuuluvus ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile. Upadatsitiniibi farmakokineetilised omadused on reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Upadatsitiniibi ekspositsioon (AUC põhjal), mis on ligikaudu 4 ja 10 korda suurem kliinilisest annusest 15 mg, 2 ja 5 korda suurem kliinilisest annusest 30 mg ning 1,7 ja 4 korda suurem kliinilisest annusest 45 mg vastavalt isastel ja emastel *Sprague-Dawley* rottidel, ei olnud kantserogeenne 2-aastases *Sprague-Dawley* rottidega tehtud kantserogeensuse uuringus. Upadatsitiniib ei olnud kantserogeenne 26-nädalases CByB6F1-Tg(HRAS)²Jic transgeensete hiirtega tehtud kantserogeensuse uuringus.

Upadatsitiniib ei olnud mutageenne ega genotoksiline geenmutatsioonide ja kromosoomihälvete *in vitro* ja *in vivo* katsete tulemuste põhjal.

Upadatsitiniib ei avaldanud fertiilsuse ja embrüonaalse varase arengu uuringus mõju fertiilsusele isastel ja emastel rottidel ekspositsioonil, mis oli ligikaudu 17 ja 34 korda suurem, kui inimese maksimaalne soovitatav annus (MRHD) 45 mg, vastavalt meestel ja naistel AUC alusel. Annusega seotud loote resorptsiooni suurenemine, mida selles rottidega läbi viidud fertiilsuse uuringus seostatakse implanteerumisjärgsete kaotustega, omistati upadatsitiniibi arenguliste/teratogeensetele mõjudele. Kõrvalmõjusid ei täheldatud ekspositsioonidel, mis olid väiksemad kui kliiniline ekspositsioon (AUC alusel). Implanteerumisjärgseid kaotuseid täheldati ekspositsioonidel, mis olid 9 korda suuremad kui MRHD 45 mg-ga kaasnev kliiniline ekspositsioon (AUC alusel).

Loomade embrüonaalse arengu uuringutes oli upadatsitiniib teratogeenne nii rottidel kui ka küülikutel. Upadatsitiniib põhjustas skeleti väärendite suurema esinemissageduse rottidele kohalduva annusega 15 mg, 30 mg ja 45 mg (MRHD) annusega kaasnevast kliinilisest ekspositsioonist (AUC alusel), vastavalt 1,6, 0,8 ja 0,6 korda suurematel annustel. Küülikutel täheldati kardiovaskulaarsete väärendite suuremat esinemissagedust annustel, mis olid vastavalt 15, 7,6 ja 6 korda suuremad, kui 15, 30 ja 45 mg annusega kaasnev kliiniline ekspositsioon (AUC alusel).

Pärast upadatsitiniibi manustamist imetavatele rottidele muutus upadatsitiniibi kontsentratsioon piimas aja jooksul üldiselt sarnaseks kontsentratsiooniga plasmas, piimas oli ema plasmaga võrreldes 30 korda kõrgem ekspositsioon. Ligikaudu 97% upadatsitiniibiga seotud materjalist piimas oli lähtemolekul upadatsitiniib.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Mannitool
Viinhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Makrogool
Talk
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172) (ainult 15 mg tugevusel)

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172) (ainult 45 mg tugevusel)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid blistrites: 2 aastat.
Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid pudelites: 3 aastat.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid blistrites: 2 aastat.
Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid pudelites: 3 aastat.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kalendriga tähistatud polüvinüülkloriid-/polüetüleen-/polüklorotrifluoroetüleen-/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, või mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (3 pakki 28 tabletiga) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel (30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti) või 3 pudelit (90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiiniumist kalenderblistrid pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel (30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti) või 3 pudelit (90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

RINVOO 45 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiiniumist kalenderblistrid pakendites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 28 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

ja

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne RINVOQ'i turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku ravimiametiga kooskõlastama teabeprogrammi sisu ja vormi, sh suhtlusvahendid, levitamisviisid ja programmi muud aspektid.

Programmi eesmärk on suurendada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust riskidest tõsiste ja oportunistlike infektsioonide (kaasa arvatud tuberkuloos, vöötohatis), loote väärarengute (rasedusrisk), raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE), venoosse trombemboolia sündmuste (*venous thromboembolism events*, VTE) ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks ning kuidas neid riske juhtida.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus RINVOQ-d turustatakse, on kõikidele tervishoiutöötajatele ning patsientidele/hooldajatele, kes RINVOQ-d välja kirjutavad, jaotavad või kasutavad, tagatud ligipääs/kätte antud järgmine teabekomplekt:

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajatele;
- patsiendi kaart.

Juhend tervishoiutöötajatele sisaldab järgmisi põhielemente.

- Üldine tutvustus, et tervishoiutöötaja juhend sisaldab olulist teavet, mis on abiks vestlustel patsientidega upadatsitiniibi väljakirjutamisel. Brošüür sisaldab ka samme, kuidas vähendada upadatsitiniibi peamiste ohutusaspektidega seotud patsiendiriske.
- Näidustuse ja annustamise laused, et rõhutada, kellel tohib upadatsitiniibi kasutada.
- Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel
 - Selgitatakse neil patsientidel esinevaid riske ja 15 mg annuse kasutamist.
- Selgitatakse tervishoiutöötajatele, kuidas rääkida patsiendile patsiendi kaardi tähtsusest.
- *Tõsiste ja oportunistlike infektsioonide risk, sh tuberkuloos*
 - selgitatakse infektsioonide riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - selgitatakse tõsiste infektsioonide suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas vähendada infektsiooni riski spetsiaalsete kliiniliste meetmete abil (millised laboratoorsed näitajad on vajalikud upadatsitiniibiga ravi alustamisel, tuberkuloosi (TB) sõeltestimine ja patsiendi immuniseerimine kohaliku juhendi alusel ning upadatsitiniibiga ravi katkestamine, kui tekib infektsioon);
 - selgitatakse, et tuleb vältida elusvaktsiinide (nt Zostavax) kasutamist enne ravi ja ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas teavitada patsiente infektsiooni nähtudest/sümptomitest, mille suhtes tähelepanelik olla, et patsiendid oskaksid kiiresti arstiabi otsida.
- *Vöötohatise risk*
 - selgitatakse vöötohatise riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas teavitada patsiente infektsiooni nähtudest/sümptomitest, mille suhtes tähelepanelik olla, et patsiendid oskaksid kiiresti arstiabi otsida.
- *Loote väärarengute risk*
 - selgitatakse upadatsitiniibi teratogeensust loomadele;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas vähendada ravimiga kokkupuutumise riski raseduse ajal fertiilsetel naispatsientidel, mis põhineb järgneval: upadatsitiniib on vastunäidustatud raseduse ajal; fertiilsetele naispatsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid efektiivset rasestumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka 4 nädalat pärast upadatsitiniibi viimase annuse võtmist; samuti tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid kohe oma tervishoiutöötajale, kui nad arvavad, et võivad olla rasestunud või kui rasedus on kinnitatud.

- *MACE risk*
 - MACE suure riskiga patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla suur risk;
 - selgitatakse hüperlipideemia riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas jälgida lipiidide tasemeid ja korrigeerida suurenenud lipiidide tasemeid ravijuhendite järgi.
- *VTE risk*
 - näited riskiteguritest, mis suurendavad patsiendi venoosse tromboemboolse sündmuse (VTE) riski ning mille korral on vajalik ettevaatus upadatsitiniibi kasutamisel;
 - kuidas rakendada ettevaatust ravi ajal upadatsitiniibiga suure riskiga patsientidel;
 - selgitatakse, et patsiente tuleb perioodiliselt uuesti hinnata VTE riski muutuste suhtes;
 - selgitatakse vajadust katkestada upadatsitiniibi võtmine, hinnata seisundit ja alustada sobivat VTE ravi, kui tekivad süvaveenitromboosi või kopsuemboolia kliinilised tunnused.
- *Pahaloomuliste kasvajate risk*
 - pahaloomulise kasvaja suure riskiga patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla suur risk;
 - meeldetuletus, et patsientidele tuleb perioodiliselt teha naha läbivaatus.
- *Seedetrakti perforatsiooni risk*
 - upadatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on seedetrakti perforatsiooni risk, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla risk;
 - meeldetuletus, et patsiente, kellel tekivad uued kõhuõõne nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, et tuvastada varakult divertikuliit või seedetrakti perforatsioon.

Teave upadatsitiniibi kasutamise kohta mõõduka kuni raske AD korral

30 mg upadatsitiniibi annus atoopilise dermatiidi korral

- Selgitatakse tõsiste infektsioonide ja vöötohatise esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist upadatsitiniibi kasutamisel.
- Selgitatakse, et mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) ja pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse suurenemine on annusest sõltuv.
- Selgitatakse plasmalipiidide taseme annusest sõltuvat tõusu upadatsitiniibi kasutamisel.
- Selgitatakse, et 30 mg annust ei soovitata mõnedes populatsioonides (raske neerukahjustusega ja tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvad patsiendid).
- Rõhutatakse, et raviks tuleb kasutada upadatsitiniibi väikseimat efektiivset annust.

Upadatsitiniibi kasutamine noorukitel alates 12 aasta vanusest

- Tuletatakse meelde, et elusaid, nõrgestatud vaktsiine (nt tuulerõuged, MMR, BCG) võib olenevalt kohalikest juhenditest noorukitel kaaluda. Selgitatakse, et neid vaktsiine ei tohi manustada vahetult enne upadatsitiniibiga ravi või selle ajal.
- Selgitatakse, et noorukitele tuleb meelde tuletada võimalikke rasedusriske ja tõhusa rasestumisvastase vahendi asjakohast kasutamist.
- Selgitatakse, et nooruk, kellel pole veel menstruatsiooni olnud, peab lapsevanemat või hooldajat teavitama sellest, kui tal menstruatsioon algab.

Teave upadatsitiniibi kasutamiseks mõõduka kuni raske haavandilise koliidi või Crohni tõve korral

- Meeldetuletus induktsioon- ja säilitusravi annuse kontrollimiseks ravimiinfost.
- Selgitatakse, et tõiste infektsioonide ja vöötohatise esinemissageduse suurenemine upadatsitiniibi kasutamisel on annusest sõltuv.

- Selgitatakse, et NMSC ja pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse suurenemine on annusest sõltuv.
- Meeldetuletus induktsioon- ja säilitusravi annuse kohta teatavatel patsiendirühmadel (tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvad patsiendid ja raske neerukahjustusega patsiendid).
- Rõhutatakse, et säilitusraviks tuleb kasutada upadatsitiniibi väikseimat efektiivset annust.

Lisatakse juhised, kuhu teatada kõrvaltoimetest.

Vajadusel lisatakse juhised ligipääsuks tervishoiutöötaja digitaalsele teabele.

Patsiendi teabekomplekt peab sisaldama järgmist:

- patsiendi infoleht
- patsiendi kaart
- **Patsiendi kaart** sisaldab järgmisi põhielemente:
 - upadatsitiniibi väljakirjutaja kontaktandmed;
 - teave, et patsiendi kaarti tuleb alati kaasas kanda ja näidata igale tervishoiutöötajale, kes patsiendi ravis osaleb (nt arstid, kes määravad teisi ravimeid peale upadatsitiniibi, erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajad jne);
 - kirjeldatakse infektsioonide nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks tervishoiutöötajalt abi küsida:
 - selgitatakse patsientidele ja tervishoiutöötajatele riske, mis kaasnevad elusvaktsiinide manustamisega ravi ajal upadatsitiniibiga; tuuakse näiteid elusvaktsiinidest.
 - sihtriskide kirjeldus, et parandada patsiendi ja tema ravis osalevate tervishoiutöötajate teadlikkust, sh järgmine teave:
 - südamehaiguse risk:
 - kirjeldatakse südamehaiguse nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole;
 - meeldetuletus patsiendile kasutada rasestumisvastast vahendit; et upadatsitiniib on raseduse ajal vastunäidustatud; ning vajadus teavitada tervishoiutöötajaid, kui patsient rasestub upadatsitiniibi võtmise ajal.
 - Kirjeldatakse süvaveenitromboosi või kopsuemboolia nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole
 - Vähiriski meeldetuletus. Seoses nahavähiga meeldetuletus pöörduda arsti poole, kui nad märkavad nahal mis tahes uut moodustist.
 - Soolemulgustuse risk – kirjeldatakse nähte/sümptomeid, millest patsient peab olema teadlik, et ta pöörduks abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri karp (üksikpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tableti mitmikpakendi karp (sinise raamiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (3 pakki 28 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressilt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tableti mitmikpakendi karp (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.
Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinvog 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

98 tableti karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

49 tableti karp (98 tabletti pakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli karp (30 ja 90 tabletiga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinvoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Pakend tuleb avada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri karp (üksikpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

98 tableti karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinvog 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

49 tableti karp (98 tableti pakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinoq 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli karp (30 ja 90 tabletiga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinoq 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri/pudeli karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rinqoq 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Ärge neelake alla desikanti.

Pakend tuleb avada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

RINVOQ 15 mg toimeainet prolungeeritud vabastavad tabletid
RINVOQ 30 mg toimeainet prolungeeritud vabastavad tabletid
RINVOQ 45 mg toimeainet prolungeeritud vabastavad tabletid
upadatsitiniib (*upadacitinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RINVOQ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RINVOQ'i võtmist
3. Kuidas RINVOQ'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RINVOQ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RINVOQ ja milleks seda kasutatakse

RINVOQ sisaldab toimeainet upadatsitiniib. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Janus-kinaasi inhibiitoriteks. Vähendades ensüümi Janus-kinaas aktiivsust kehas aitab RINVOQ vähendada põletikku järgmiste haiguste korral:

- Reumatoidartriit
- Psoriaatiline artriit
- Aksiaalne spondüloartriit
 - Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
 - Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)
- Atoopiline dermatiit
- Haavandiline koliit
- Crohni tõbi

Reumatoidartriit

RINVOQ'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Reumatoidartriit on haigus, mis põhjustab liigeste põletikku. Kui teil on mõõdukas kuni raske reumatoidartriit, võidakse teile esmalt anda teisi ravimeid, millest üks on enamasti metotreksaat. Kui need ravimid piisavalt hästi ei toimi, antakse teile reumatoidartriidi raviks RINVOQ'i ükski või koos metotreksaadiga.

RINVOQ võib aidata vähendada valu, jäikust ja turset liigestes, vähendada väsimust ning aeglustada luu ja kõhrede kahjustumist. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Psoriaatiline artriit

RINVOQ'i kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Psoriaatiline artriit on haigus, mis põhjustab liigeste põletikku ja psoriaasi. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, võidakse teile esmalt anda muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile psoriaatilise artriidi raviks RINVOQ'i kas üksi või koos metotreksaadiga.

RINVOQ võib aidata vähendada valu, jäikust ja turset liigestes ning nende ümber, valu ja jäikust lülisambas, psoriaatilist nahalöövet ning väsimust, samuti võib see aeglustada luude ja liigesekõhrede kahjustumist. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Aksiaalne spondüloartriit (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriv spondüliit)

RINVOQ'i kasutatakse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Aksiaalne spondüloartriit on haigus, mis põhjustab peamiselt põletikku lülisambas. Kui teil on aktiivne aksiaalne spondüloartriit, võidakse teile esmalt anda muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile aksiaalse spondüloartriidi raviks RINVOQ'i.

RINVOQ võib aidata vähendada seljavalu, lülisamba jäikust ja põletikke. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Atoopiline dermatiit

RINVOQ'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntud ka kui atoopiline ekseem) raviks täiskasvanutel ning noorukitel alates 12 aasta vanusest. RINVOQ'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või seda võib kasutada eraldi.

RINVOQ'i võtmine võib parandada teie naha seisundit ning vähendada sügelust ja ägenemisi. RINVOQ aitab parandada atoopilise dermatiidiga patsientidel esineda võivaid valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. RINVOQ aitab parandada ka teie unehäireid ja üldist elukvaliteeti.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. RINVOQ'i kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole piisavalt ravile allunud või kes varasemat ravi ei talunud.

RINVOQ võib aidata vähendada haiguse nähte ja sümptomeid, sealhulgas vere sisaldumist väljaheites, kõhuvalu ning vajadust tualetti kasutada ja tualetis käimise sagedust. Need toimed võivad võimaldada teil tegeleda oma igapäevategevustega ja vähendada väsimust.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline haigus, mis võib haarata ükskõik millist seedetrakti osa, kuid enamasti kahjustab soolestikku. RINVOQ'i kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole piisavalt ravile allunud või kes varasemat ravi ei talunud.

RINVOQ võib aidata vähendada haiguse nähte ja sümptomeid, sealhulgas pakilist vajadust tualetti kasutada ja tualetis käimise sagedust, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed võivad võimaldada teil tegeleda oma igapäevategevustega ja vähendada väsimust.

2. Mida on vaja teada enne RINVOQ'i võtmist

RINVOQ'i ei tohi võtta

- kui olete upadatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on tõsine infektsioon (nt pneumoonia või bakteriaalne nahainfektsioon)
- kui teil on aktiivne tuberkuloos (TB)
- kui teil on tõsised maksaprobleemid
- kui olete rase (vt lõik „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid”)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RINVOQ'i ravi ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekri järgmistel juhtudel:

- kui teil on infektsioon või kui teil tekivad tihti infektsioonid. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavandid, tavalisest suurem väsimus või hambaprobleemid, sest need võivad olla infektsiooni nähud. RINVOQ võib vähendada teie keha võimet võidelda infektsioonidega ja muuta olemasoleva infektsiooni halvemaks või suurendada võimalust, et teil tekib uus infektsioon. Kui teil on suhkurtõbi või kui te olete 65-aastane või vanem, siis võib teil olla suurem võimalus infektsioonide tekkimiseks;
- kui teil on olnud tuberkuloos või olete olnud lähikokkupuutes kellegagi, kellel on tuberkuloos. Teie arst kontrollib enne RINVOQ'iga ravi alustamist, et teil poleks tuberkuloosi, ja võib teha kordusanalüüsi ravi ajal;
- kui teil on olnud vöötohatise infektsioon – RINVOQ võib põhjustada selle tagasitulemist. Öelge oma arstile, kui teil tekib valulik villiline nahalööve, kuna see võib olla vöötohatise sümptom.
- kui teil on kunagi olnud B- või C-hepatiit;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud (immuniseeritud) või plaanite minna vaksineerima – elusvaktsiinid ei ole RINVOQ kasutamise ajal soovitatud;
- kui teil on või on varem olnud vähk, suitsetate praegu või olete varem suitsetanud, sest teie arst arutab teiega, kas RINVOQ on teile sobiv ravim;
- RINVOQ'i võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomset nahavähki. Teie arst võib soovitada, et te teeksite RINVOQ'i võtmise ajal perioodiliselt naha läbivaatust. Kui teil tekivad ravi ajal või järel uued nahamuutused või kui olemasolevate muutuste välimus muutub, rääkige sellest oma arstile;
- kui teil on või on olnud probleeme südamega, sest arst arutab teiega, kas RINVOQ on teie jaoks sobiv ravim;
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on varem olnud verehüübed jalaveenides (süvaveenide tromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia) või kui teil on suurenenud risk nende tekkimiseks (näiteks kui teil oli hiljuti suur kirurgiline operatsioon, kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit / hormoonasendusravi, kui teil või mõnel teie lähisugulasel on diagnoositud vere hüübimishäire). Teie arst arutab Teiega, kas RINVOQ on teie jaoks sobiv ravim. Öelge oma arstile, kui teil tekib järsku hingeldus või hingamisraskus, valu rinnus või ülaseljas, jala või käe turse, jala valu või hellus, punetus või värvuse muutus, kuna need võivad olla veenides olevate verehüüvete sümptomid;
- kui teil on neeruprobleemid;
- kui teil on olnud seletamatu kõhuvalu, kui on või on olnud divertikuliit (valulik põletik soole limaskestast väikestes sopistustes) või mao- või soolehaavandid või kui kasutate mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Teatage kohe arstile, kui märkate mis tahes järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- sümptomid, nagu lööve (nõgestõbi), hingamisraskus või huulte, keele või kõri turse: teil võib olla allergiline reaktsioon. Mõnedel RINVOQ'i võtvatel inimestel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Kui teil tekib ravi ajal RINVOQ'iga mis tahes neist sümptomitest, lõpetage RINVOQ'i võtmine ja otsige kohe kiiresti arstiabi;
- tugev kõhuvalu, eriti kui sellega kaasnevad palavik, iiveldus ja oksendamine.

Vereanalüüsid

Enne RINVOQ'iga ravi alustamist või ravi ajal tuleb teile teha vereanalüüse. Nendega kontrollitakse erütrotsüütide madalat taset (aneemia), leukotsüütide madalat taset (neutropeenia või lümfopeenia), rasva kõrget taset veres (kolesterool) või maksaensüümide kõrgeid tasemeid. Analüüsidesid kontrollitakse, et ravi RINVOQ'iga ei tekita probleeme.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel on suurem infektsioonide esinemissagedus. Õelge oma arstile kohe, kui märkate infektsiooni ilminguid või sümptomeid.

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurenenud risk infektsiooni, südameprobleemide (sh südameinfarkt) ja teatud tüüpi vähkide tekkeks. Teie arst arutab teiega, kas RINVOQ on teile sobiv ravim.

Lapsed ja noorukid

RINVOQ'i ei soovitata kasutada atoopilise dermatiidiga lastel vanuses alla 12 aasta või noorukitel kehakaaluga alla 30 kg. Neil patsientidel ei ole ravimit veel uuritud.

RINVOQ'i ei soovitata kasutada reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidiga (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriv spondüliit), haavandilise koliidi või Crohni tõvega lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Selles vanuserühmas ei ole ravimit veel uuritud.

Muud ravimid ja RINVOQ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõni ravim võib vähendada RINVOQ'i toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkeriski. Väga oluline on, et ütleksite oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest:

- ravimeid seeninfektsioonide raviks (nt itrakonasool, posakonasool või vorikonasool)
- ravimeid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt klaritromütsiin)
- ravimeid Cushingi sündroomi raviks (nt ketokonasool)
- ravimeid tuberkuloosi raviks (nt rifampitsiin)
- ravimeid krambihogude raviks (nt fenütoiin)
- ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi (nt asatiopriin, 6-merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus)
- ravimeid, mis võivad suurendada seedetrakti perforatsiooni või divertikuliidi riski, nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (kasutatakse tavaliselt lihaste või liigeste valulike ja/või põletikuliste seisundite raviks) ja/või opioidid (kasutatakse tugeva valu raviks) ja/või kortikosteroidid (kasutatakse tavaliselt põletikuliste seisundite raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, pidage enne RINVOQ'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Rasedus

RINVOQ'i ei või kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kui te imetate või plaanite imetada, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. RINVOQ'i ei tohi kasutada imetamise ajal, kuna teadaolevalt see imendub rinnapiima. Peate koos oma arstiga otsustama, kas te imetate või võtate RINVOQ'i. Mõlemat korraga teha ei tohi.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, et vältida rasestumist RINVOQ'i võtmise ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast RINVOQ'i viimast annust. Kui sel ajal rasestute, peate sellest viivitamatult rääkima oma arstiga.

Kui teie lapsel esineb RINVOQ võtmise ajal esimene menstruatsioon, peate sellest teavitama arsti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

RINVOQ ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas RINVOQ'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Kui teil on reumatoidartriit, psoriaatiline artriit või aksiaalne spondüoartriit (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit või anküloseeriv spondüliit)

Soovitav annus on üks 15 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on atoopiline dermatiit

Täiskasvanud

Soovitav annus on 15 mg või 30 mg, vastavalt arsti ettekirjutusele, üks tablett üks kord ööpäevas. Teie arst võib teie annust suurendada või vähendada olenevalt ravimi toimimisest.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas.

Noorukid (vanuses 12 kuni 17 aastat) kehakaaluga vähemalt 30 kg

Soovitav annus on üks 15 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on haavandiline koliit

Soovitav annus on üks 45 mg tablett üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul. Teie arst võib otsustada pikendada algse 45 mg annuse kasutamist veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalani). Seejärel võtate pikaajaliseks raviks ühe 15 mg või ühe 30 mg tableti üks kord ööpäevas. Teie arst võib teie annust suurendada või vähendada olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus pikaajaliseks raviks 15 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib vähendada teie annust, kui teil on neeruprobleemid või kui teile on määratud teatavaid teisi ravimeid.

Kui teil on Crohni tõbi

Soovitav annus on üks 45 mg tablett üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul. Seejärel võtate pikaajaliseks raviks ühe 15 mg või ühe 30 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib suurendada või vähendada teie annust olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus pikaajaliseks raviks 15 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib vähendada teie annust, kui teil on neeruprobleemid või kui teile on määratud teatavaid teisi ravimeid.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake tablett koos veega tervelt alla. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti enne neelamist, kuna see võib muuta teie organismi jõudva ravimi hulka.
- Selleks et teil oleks meeles RINVOQ'i võtta, võtke seda iga päev samal ajal.

- Tablette tohib võtta söögiga või ilma.
- Ärge neelake alla desikanti.
- RINVOQ'i võtmise (või sellega ravi saamise) ajal vältige greipi sisaldavate toitude või jookide tarbimist, sest need võivad suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust, suurendades ravimi sisaldust teie kehas.

Kui te võtate RINVOQ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate RINVOQ'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust arstiga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4.

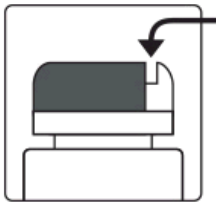
Kui te unustate RINVOQ'i võtta

- Kui mõni annus jääb vahele, võtke see kohe, kui meelde tuleb.
- Kui unustate annuse terve päeva jooksul võtta, jätke see lihtsalt vahele ja võtke järgmisel päeval ainult üks annus nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

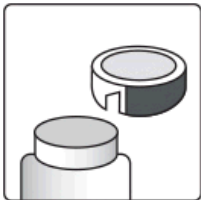
Kui te lõpetate RINVOQ'i võtmise

Ärge lõpetage RINVOQ'i võtmist, kui arst pole teile seda öelnud.

Pudeli avamine



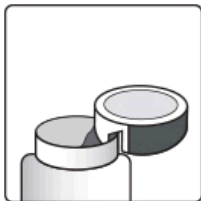
Fooliumi lõikeserv – pudelikorgil



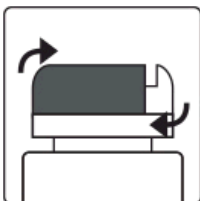
1. Fooliumi purustamine

1a. Eemaldage pudelilt kork, surudes korki alla ja keerates seda samal ajal vastupäeva.

1b. Keerake kork ringi ja pange lõikeserv fooliumtihendi serva lähedale.



2. Suruge alla, et teha fooliumisse auk, ja liigutage lõikeserva mööda fooliumi serva fooliumi lõpuni lõikamiseks.



3. Kui olete tableti ära võtnud, pange kork tagasi peale ja sulgege pudel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka RINVOQ põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga või pöörduge arsti poole kohe, kui teil tekivad:

- infektsiooni nähud, nagu vöötohatis või valulik villiline lööve – sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- kopsupõletik (pneumoonia), mis võib põhjustada õhupuudust, palavikku ja limaga köha – sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- vereinfektsioon (sepsis) – aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- allergiline reaktsioon (pigistus rinnus, vilistav hingamine, huulte, keele või kõri turse, nõgestõbi) – aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kurgu- ja ninainfektsioonid
- akne

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- mittemelanoomne nahavähk
- köha
- palavik
- ohatised (lihtohatis)
- iiveldustunne
- ensüümi kreatiini kinaasi taseme tõus, mida näitavad vereanalüüsid
- leukotsüütide madal tase, mida näitavad vereanalüüsid
- kolesterooli (rasva tüüp veres) kõrgem tase, mida näitavad analüüsid
- maksaensüümide kõrgem tase, mida näitavad vereanalüüsid (maksaprobleemide sümptom)
- kaalutõus
- juuksefolliikulite põletik (turse)
- gripp
- aneemia
- kõhuvalu
- väsimus (ebatavaline väsimuse ja jõuetuse tunne)
- peavalu
- nõgestõbi (urtikaaria)
- kuseteede infektsioon
- lööve

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kandidiaas suus (valged laigud suus)
- triglütseriidide (rasva tüüp veres) kõrgem tase, mida näitavad analüüsid
- divertikuliit (valulik põletik soole limaskestast väikestes sopististes)
- seedetrakti perforatsioon (auk sooleseinas)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RINVOQ'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistri etiketil ja karbil pärast „EXP”.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, – hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RINVOQ sisaldab

Toimeaine on upadatsitiniib.

RINVOQ 15 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

RINVOQ 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

RINVOQ 45 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas RINVOQ välja näeb ja pakendi sisu

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on lillad piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a15”.

Tabletid on saadaval blisterpakendites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, ja 84 pakendiga mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 karpi, millest igaüks sisaldab 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, igas pakendis on 1 pudel (30 tabletti) või 3 pudelit (90 tabletti).

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on punased piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a30”.

Tabletid on saadaval blistrites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Pakendis on üks pudel (30 tabletti) või kolm pudelit (90 tabletti).

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kollased kuni kollasekirjud piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a45”.

Tabletid on saadaval blistrites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, igas pakendis on 1 pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

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

Itaalia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Üksikasjalikku ja uuendatud teavet selle toote kohta näete samuti, kui skannite nutitelefoni allpool või välispakendil olevat QR-koodi. Sama teave on saadaval ka järgmisel veebiaadressil: www.rinvoq.eu

Lisada QR-kood.

Selle infolehe kuulamiseks või sellest koopia saamiseks <Braille' kirjas>, <suures kirjas> või <helifailina> võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga.