

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Violetit, pitkänomaiset, kaksoiskuperat depottabletit, koko 14 x 8 mm, toisella puolella painatus ”a15”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. RINVOQ-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Upadasitinibihoidon aloittaa ja sitä valvoo nivelreuman toteamiseen ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun upadasitinibiannos on 15 mg kerran vuorokaudessa.

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden absoluuttinen lymfosyyttiarvo on  $< 500/\text{mm}^3$ , absoluuttinen neutrofiiliarvo  $< 1\,000/\text{mm}^3$  tai hemoglobiini  $< 8\text{ g/dl}$  (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Hoidon tauottaminen*

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoito on tauotettava, kunnes infektio saadaan hallintaan.

Hoidon tauottaminen voi olla tarpeen, jotta taulukossa 1 kuvatut laboratorioarvojen poikkeavuudet saadaan hallintaan.

**Taulukko 1. Laboratorioarvot ja seurantaohjeet**

Laboratorioarvo	Toimintaohje	Seurantaohje
Absoluuttinen neutrofiiliarvo	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo on $< 1\,000/\text{mm}^3$ . Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen neutrofiiliarvo korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	Arvioidaan lähtötilanteessa ja tämän jälkeen rutiiniseurannan mukaisesti
Absoluuttinen lymfosyytti-arvo	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen lymfosyytti-arvo on $< 500/\text{mm}^3$ . Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen lymfosyytti-arvo korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Hemoglobiini (Hb)	Hoito on tauotettava, jos hemoglobiinipitoisuus on $< 8\text{ g/dl}$ . Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun hemoglobiinipitoisuus korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Maksan transaminaasiarvot	Hoito on tauotettava, jos epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota.	
Lipidit	Potilaita hoidetaan hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.	
		12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ja tämän jälkeen hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65 vuotta täyttäneille potilaille. 75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidosta on vain vähän tietoa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Upadasitinibin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2). Upadasitinibin käytössä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta. Upadasitinibia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Upadasitinibia ei pidä käyttää potilailla, joilla on vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

## *Pediatriset potilaat*

RINVOQ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

RINVOQ otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Se voidaan ottaa mihin kellonaikaan tahansa. Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pilkkoa, murskata eikä pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi tai aktiivinen vakava infektio (ks. kohta 4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

Yhdistelmäkäyttöä muiden voimakkaiden immunosuppressanttien kuten atsatiopriinin, siklosporiinin, takrolimuusin ja tautiprosessiin vaikuttavien biologisten reumalääkkeiden kanssa tai muiden JAK-estäjien (Janus-kinaasin estäjien) kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Tällaista käyttöä ei suositella, sillä additiivisen immunosuppression riskiä ei voida sulkea pois.

#### Vakavat infektiot

Upadasitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita. Upadasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja vakavia infektioita olivat keuhkokuume ja ihonalaiskudoksen tulehdus (ks. kohta 4.8). Upadasitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu bakteerimeningiittitapauksia. Opportunisti-infektioista upadasitinibihoidon yhteydessä ilmoitettiin tuberkuloosia, useiden ihojaokkeiden vyöruusua, suun/ruokatorven kandidiaasia ja kryptokokkoosia.

Upadasitinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on jokin aktiivinen, vakava infektio, mukaan lukien paikalliset infektiot.

Riskejä ja hoidon hyötyjä on punnittava ennen upadasitinibihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- jos potilaalla on krooninen tai toistuva infektio
- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilaalla on anamneesissa vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustellut alueilla, joilla esiintyy endeemisesti tuberkuloosia tai sienitauteja
- jos potilaan perussairaus voi altistaa tämän infektiolle.

Potilaita on seurattava tarkkaan infektion oireiden ja löydösten varalta upadasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai opportunisti-infektio, upadasitinibihoito on tauotettava. Jos potilaalle kehittyy uusi infektio upadasitinibihoidon aikana, pikainen ja täydellinen immuunipuutteisille potilaille sopiva diagnostiset tutkimukset ovat tarpeen; asianmukainen mikrobi-lääkehoito on aloitettava ja potilasta on seurattava tiiviisti. Jos mikrobilääkehoidolle ei saada vastetta, upadasitinibihoito on tauotettava. Kun infektio on hallinnassa, upadasitinibihoito voidaan aloittaa uudelleen.

lääkällä potilaille ( $\geq 75$ -vuotiailla) esiintyy yleensä muita enemmän infektioita, joten näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

### *Tuberkuloosi*

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen upadasitinibihoidon aloittamista. Upadasitinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen upadasitinibihoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin hoitamaton, latentti tuberkuloosi tai tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä.

Päätettäessä tuberkuloosihoidon aloittamisesta yksittäiselle potilaalle on suositeltavaa konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä.

Potilaita on seurattava tuberkuloosin oireiden ja löydösten ilmaantumisen varalta. Tämä koskee myös potilaita, joilla latentin tuberkuloosin testitulokset oli negatiivinen ennen hoidon aloittamista.

### Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, mm. herpesvirusten reaktivaatiota (esim. vyöruusu) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, on harkittava upadasitinibihoidon tauottamista, kunnes vyöruusu paranee.

Virushepatiittia on seulottava ja reaktivaatiota on seurattava ennen upadasitinibihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Potilaat, joilla hepatiitti C -viruksen vasta-ainetestit ja hepatiitti C -viruksen RNA-testit olivat positiiviset, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni tai hepatiitti B -viruksen DNA-testit olivat positiiviset, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Jos hepatiitti B -viruksen DNA:ta havaitaan upadasitinibihoidon aikana, on konsultoitava maksatauteihin erikoistunutta lääkäriä.

### Rokotukset

Upadasitinibihoitoa saavien potilaiden reagoinnista elävillä tai inaktivoituilla rokotteilla toteutettuihin rokotuksiin ei ole tietoa. Elävien, heikennettyjen rokotteiden anto upadasitinibihoidon aikana tai juuri ennen sitä ei ole suositeltavaa. On suositeltavaa varmistaa ennen hoidon aloittamista, että potilas on saanut kaikki ajankohtaisten rokotussuosittelujen mukaiset rokotukset, myös profylaktiset vyöruusu-rokotukset.

### Maligniteetit

Nivelreumapotilaille on suurentunut maligniteettien, myös lymfoomien, riski. Immunomoduloivat lääkevalmisteet saattavat suurentaa maligniteettien kuten lymfoomien riskiä. Kliiniset tiedot ovat tällä hetkellä rajalliset, ja pitkäaikaistutkimuksia on käynnissä.

Kliinisissä upadasitinibitutkimuksissa havaittiin maligniteetteja. Upadasitinibihoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on tiedossa oleva maligniteetti (lukuun ottamatta onnistuneesti hoidettua ei-melanoottista ihosyöpää) tai harkittaessa upadasitinibihoidon jatkamista maligniteetin kehittymisen jälkeen.

### *Ei-melanoottinen ihosyöpä*

Upadasitinibia saaneilla tutkittavilla on ilmoitettu ei-melanoottista ihosyöpää. On suositeltavaa tutkia kaikkien potilaiden iho määräajoin etenkin, jos potilaalla on suurentunut ihosyövän riski.

### Veriarvojen poikkeavuudet

Kliinisissä tutkimuksissa  $\leq 1$  %:lla potilaista ilmoitettiin absoluuttisen neutrofiiliarvon pienenemistä tasolle  $< 1 \times 10^9/l$ , absoluuttisen lymfosyyttiarvon pienenemistä tasolle  $< 0,5 \times 10^9/l$  ja

hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä tasolle  $< 8$  g/dl (ks. kohta 4.8). Hoitoa ei saa aloittaa tai hoito on tauotettava, jos rutiiniseurannassa todetaan, että potilaan absoluuttinen neutrofiiliarvo on  $< 1 \times 10^9/l$ , absoluuttinen lymfosyyttiarvo  $< 0,5 \times 10^9/l$  tai hemoglobiiniarvo  $< 8$  g/dl (ks. kohta 4.2).

### Kardiovaskulaariset riskit

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonihäiriöiden riski. Upadasitinibihoitoa saavilla potilailla riskitekijöiden (mm. hypertension ja hyperlipidemian) hallinnan tulee kuulua tavanomaiseen hoitoon.

### Lipidit

Upadasitinibihoitoon liittyy lipidiarvojen kuten kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin suurenemista (ks. kohta 4.8). Statiinihoito pienensi suurentuneet LDL-kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle, vaikkakin tästä on rajallisesti näyttöä. Lipidiarvojen suurenemisen vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole selvitetty (seurantaohjeet, ks. kohta 4.2).

### Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Upadasitinibihoitoon liittyy maksaentsyymiarvojen suurenemista useammin kuin lumehoitoon.

Arvioidaan lähtötilanteessa ja tämän jälkeen rutiiniseurannan mukaisesti. Maksaentsyymiarvojen suurenemisen syyn pikainen selvittäminen on suositeltavaa, jotta mahdolliset lääkkeestä johtuvat maksavauriotapaukset voidaan tunnistaa.

Jos rutiiniseurannassa todetaan ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista ja epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, upadasitinibihoito on tauotettava, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

### Tromboemboliset laskimotapahtumat

JAK:n estäjiä, mukaan lukien upadasitinibia, saaneilla potilailla on ilmoitettu syvää laskimotromboosia ja keuhkoemboliaa. Upadasitinibia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on suuri syvän laskimotromboosin / keuhkoembolian riski. Syvän laskimotromboosin / keuhkoembolian riskin arvioinnissa on huomioitava riskitekijöinä mm. korkea ikä, lihavuus, anamneesissa syvä laskimotromboosi / keuhkoembolia, suuri leikkaus sekä pitkittynyt immobilisaatio. Jos potilaalla esiintyy syvän laskimotromboosin / keuhkoembolian kliinisiä piirteitä, upadasitinibihoito on lopetettava ja potilaan tila arvioitava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus upadasitinibin farmakokinetiikkaan

Upadasitinibi metaboloituu lähinnä CYP3A4:n välityksellä. Tästä syystä CYP3A4-entsyymiä voimakkaasti estävät tai indusoivat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa upadasitinipitoisuuteen plasmassa.

#### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa*

Upadasitinibialtistus suurenee, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli ja klaritromysiini) kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa upadasitinibin samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa suurensi upadasitinibin  $C_{max}$ -arvoa 70 % ja AUC-arvoa 75 %. Upadasitinibia on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä. Pitkäkestoisessa käytössä voimakkaalle CYP3A4:n estäjähoidolle on harkittava vaihtoehtoja.

### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n induosorien kanssa*

Upadasitinibialtistus pienenee, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induosorien kanssa (kuten rifampisiini ja fenytoiini). Tämä voi heikentää upadasitinibin hoitovastetta. Kliinisessä tutkimuksessa upadasitinibin samanaikainen anto toistuvien rifampisiiniannosten (voimakas CYP3A:n induosori) kanssa suurensi upadasitinibin  $C_{max}$ -arvoa noin 50 % ja AUC-arvoa noin 60 %. Tautiaktiivisuuden muutoksia on tarkkailtava, jos upadasitinibia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induosorien kanssa.

Metotreksaatti ja pH-arvoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. antasidit tai protonipumpun estäjät) eivät vaikuta upadasitinibialtistukseen plasmassa.

### Upadasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Toistuvien upadasitinibiannosten (30 mg kerran vuorokaudessa, kaksinkertainen annos suositeltuun upadasitinibiannokseen nähden) anto terveille tutkimushenkilöille vaikutti rajallisessa määrin midatsolaamialtistukseen (herkkä CYP3A:n substraatti) plasmassa (midatsolaamin AUC ja  $C_{max}$  pienenevät 26 %), minkä perusteella upadasitinibiannoksella 30 mg kerran vuorokaudessa voi olla heikko induktiovaikutus CYP3A-entsyymiin. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa toistuvia upadasitinibi-annoksia (30 mg kerran vuorokaudessa) annettiin terveille tutkimushenkilöille, rosuvastatiinin AUC pieneni 33 %, atorvastatiinin AUC pieneni 23 % ja rosuvastatiinin  $C_{max}$  pieneni 23 %. Upadasitinibi ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin  $C_{max}$ -arvoon eikä ortohydroksiatorvastatiinialtistukseen (atorvastatiinin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti) plasmassa. Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä CYP3A:n substraatteja tai rosuvastatiinia tai atorvastatiinia samanaikaisesti upadasitinibin kanssa.

Upadasitinibi ei vaikuta merkittävästi etinyyliestradiolin, levonorgestreelin, metotreksaatin eikä sellaisten lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19- tai CYP2D6-välitteisen metabolian substraatteja, altistukseen plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan viimeisen upadasitinibiannoksen jälkeen.

### Raskaus

Upadasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille on olemassa vain vähän tai ei lainkaan tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Upadasitinibi oli teratogeeninen rotalla ja kanilla. *In utero* -altistuksen jälkeen vaikutukset kohdistuivat rotan sikiöillä luustoon ja kanin sikiöillä sydämeen.

Upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Jos potilas tulee raskaaksi upadasitinibihoidon aikana, vanhemmille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö upadasitinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet upadasitinibin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Upadasitinibia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko upadasitinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Upadasitinibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Upadasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ylähengitystieinfektiot (13,5 %), pahoinvointi (3,5 %), veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen (2,5 %) sekä yskä (2,2 %). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisten myyntilupatutkimusten kokemuksiin. Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2. Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
Infektiot	Ylähengitystie-infektiot*		Keuhkokuume Vyöruusu Herpes simplex** Suun hiivatulehdus
Veri ja imukudos		Neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkolesterolemia	Hypertriglyseridemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume	
Tutkimukset		Veren kreatiinikinaasiarvon suureneminen ALAT-arvojen suureneminen ASAT-arvojen suureneminen Painonnousu	



\* Ylähengitystieinfektiot kattaa seuraavat: akuutti sinuiitti, laryngiitti, nenänielutulehdus, suu-nielukipu, nielutulehdus, faryngotonsilliitti, nuha, sinuiitti, tonsilliitti, virusperäinen ylähengitystieinfektio  
\*\* Herpes simplex sisältää huuliherpeksen

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Infektiot*

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 27,4 % verrattuna lumeryhmän lukuun 20,9 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä 19,5 % verrattuna metotreksaattiryhmän lukuun 24,0 %. Infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen (2 630 potilasta) osalta 93,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, vakavien infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,2 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,6 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä 0,6 % verrattuna metotreksaattiryhmän lukuun 0,4 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen osalta 3,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Yleisin vakava infektio oli keuhkokuume. Vakavien infektioiden esiintymistiheys pysyi vakaana pitkäaikaisen altistuksen aikana.

Vakavia infektioita esiintyi enemmän  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla, vaikkakin tietoja on rajallisesti.

Upadasitinibihoidolla esiintyneiden infektiöhaittavaikutusten yleisyydet lumelääkkeeseen verrattuna olivat seuraavat: ylähengitystieinfektiot (13,5 % vs. 9,5 %), keuhkokuume (0,5 % vs. 0,3 %), vyöruusu (0,7 % vs. 0,2 %), herpes simplex (0,8 % vs. 0,5 %) ja suun hiivatulehdus (0,4 % vs. < 0,1 %). Useimmat vyöruusu-tapaukset affisioivat vain yhtä ihojaketta ja olivat ei-vakavia.

### *Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)*

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, opportunisti-infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 0,5 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,3 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa ei esiintynyt yhtään opportunisti-infektiota 12/14 viikon aikana upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmän luku oli 0,2 %. Opportunisti-infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen osalta 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

### *Maksan transaminaasiarvojen suureneminen*

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, todettiin 12/14 viikon aikana alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) ja aspartaatti-transaminaasiarvojen (ASAT) suurenemista vähintään yhdellä mittauskerralla  $\geq 3$  x viitealueen ylärajan (ULN) suuruisiksi 2,1 %:lla ja 1,5 %:lla upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista ja 1,5 %:lla ja 0,7 %:lla lumehoitoa saaneista. Maksan transaminaasiarvojen suureneminen oli useimmiten oireetonta ja ohimenevää.

Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 12/14 viikon aikana ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista  $\geq 3$  x viitealueen ylärajan suuruisiksi 0,8 %:lla ja 0,4 %:lla upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista ja 1,9 %:lla ja 0,9 %:lla metotreksaattia saaneista.

ALAT/ASAT-arvojen suurenemisen profiili ja ilmaantuvuus pysyivät vakaana ajan mittaan, myös pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa.

#### *Lipidiarvojen suureneminen*

Upadasitinibi 15 mg -hoidon yhteydessä esiintyi annosriippuvaista lipidiarvojen kuten kokonaiskolesteroli-, triglyseridi-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suurenemista. LDL/HDL-suhde ei muuttunut. Arvojen suurenemista havaittiin 2–4 hoitoviikon kohdalla, ja pitkäaikaishoidon aikana ne pysyivät vakaina. Kontrolloitujen tutkimusten potilailla, joiden lähtöarvot alittivat määritellyt rajat, arvot suurenivat määriteltyjen rajojen yläpuolelle vähintään yhdellä mittauskerralla 12/14 viikon aikana seuraavilla yleisyyksillä (mukaan lukien potilaat, joilla havaittiin yksittäinen arvon suureneminen):

- Kokonaiskolesteroli  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 62 % ja lumeryhmässä 31 %
- LDL-kolesteroli  $\geq 3,36$  mmol/L (130 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 42 % ja lumeryhmässä 19 %
- HDL-kolesteroli  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 89 % ja lumeryhmässä 61 %
- Triglyseridit  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 25 % ja lumeryhmässä 15 %

#### *Kreatiinifosfokinaasi*

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, esiintyi kreatiinikinaasiarvojen suurenemista 12/14 viikon aikana. Kreatiinikinaasiarvojen suurenemista  $> 5$  x viitealueen ylärajan suuruiseksi ilmoitettiin upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,0 %:lla ja lumeryhmässä 0,3 %:lla 12/14 viikon aikana. Arvojen suureneminen  $> 5$  x viitealueen ylärajan suuruiseksi oli useimmiten ohimenevää eikä edellyttänyt hoidon lopettamista. Kreatiinikinaasikeskiarvot suurenivat 4 viikkoon mennessä; 12 viikon kohdalla suurenemisen keskiarvo oli 60 U/l, ja arvot pysyivät sen jälkeen vakaina ja suurentuneina myös pitkäaikaishoidossa.

#### *Neutropenia*

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, esiintyi neutrofiiliarvojen pienenemistä alle tason  $1\ 000/\text{mm}^3$  vähintään yhdellä mittauskerralla upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,1 %:lla ja lumeryhmässä  $< 0,1$  %:lla 12/14 viikon aikana. Kliinisissä tutkimuksissa hoito tauotettiin, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo oli  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  (ks. kohta 4.2). Neutrofiilimäärän keskiarvo pieneni 4–8 viikon ajan. Neutrofiiliarvojen pieneneminen pysyi stabiilina ja arvot lähtötasoa pienempinä ajan mittaan, myös pitkäaikaistutkimuksessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Upadasitinibia annettiin kliinisissä tutkimuksissa enintään annoksina, jotka vastasivat päivittäisen AUC-arvon suhteen depotmuotoista kerran vuorokaudessa annettavaa 60 mg hoitoa. Haittavaikutukset vastasivat pienemmillä annoksilla todettuja haittataapantumia, eikä spesifistä toksisuutta todettu. Noin 90 % systeemisen verenkierron upadasitinibista eliminoituu 24 tunnin kuluessa lääkkeenannosta (kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen annosrajojen puitteissa). Yliannostustapauksessa on suositeltavaa seurata potilaan vointia haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Jos haittavaikutuksia kehittyä, potilasta hoidetaan asianmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA44

#### Vaikutusmekanismi

Janus-kinaasit (JAK) ovat solunsisäisiä entsyymejä, joiden välittämät sytokiini- tai kasvutekijä-signaalit ovat mukana monenlaisissa solun prosesseissa kuten tulehdusvasteissa, hematopoiesissa ja immuunivalvonnassa. JAK-entsyymiperheessä on neljä jäsentä, JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, jotka toimivat pareittain ja fosforyloivat ja aktivoivat signaaleja välittäviä ja transkriptiota sääteleviä tekijöitä (STAT). Fosforylaatio puolestaan säätelee geenien ilmentymistä ja solun toimintoja. JAK1 on tärkeä inflammatorisessa sytokiinisignaaloinnissa, kun taas JAK2 on tärkeä punasolujen kypsymiselle ja JAK3-signaaleilla on tehtäviä immuunivalvonnassa ja lymfosyyttien toiminnassa.

Upadasitinibi on selektiivinen ja reversiibeli JAK:n estäjä. Ihmissoluilla tehdyissä määrityksissä upadasitinibi estää ensisijaisesti JAK1- tai JAK1/3-signaalointia, ja se on funktionaalisesti selektiivinen näitä reseptoreita kohtaan JAK-2-parien kautta signaloivien sytokiinireseptorien sijaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

*IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation ja IL-7:n indusoiman STAT5:n fosforylaation esto*

Terveillä koehenkilöillä (välittömästi vapautuvan) upadasitinibin anto johti annos- ja pitoisuusriippuvaiseen IL-6:n (JAK1/JAK2) indusoiman STAT3:n fosforylaation estoon ja IL-7:n (JAK1/JAK3) indusoiman STAT5:n fosforylaation estoon kokoveressä. Maksimaalinen estovaikutus havaittiin 1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen, ja annosteluvälin loppuun mennessä estovaikutus oli palautunut lähelle lähtötilannetta.

#### *Lymfosyytit*

Upadasitinibihoitoon liittyi absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvon pieni, ohimenevä suureneminen lähtötilanteesta viikolle 36. Hoidon jatkuessa arvo palasi vähitellen lähtötasolle tai lähelle sitä.

#### *Erittäin herkkä CRP*

Upadasitinibihoitoon liittyi hs-CRP-keskiarvon pienenemistä lähtötilanteesta jo viikolla 1, ja vaikutus säilyi hoidon jatkuessa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin viidessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joiden potilailla oli vuoden 2010 ACR/EULAR-kriteerit täyttävä keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma (ks. taulukko 3). Tutkimukseen voitiin ottaa 18 vuotta täyttäneitä potilaita. Heillä tuli olla lähtötilanteessa vähintään 6 aristavaa ja 6 turvonnutta niveltä sekä näyttöä systeemisestä inflammaatiosta suurentuneen hs-CRP-arvon perusteella. Kaikkiin tutkimuksiin kuului pitkäkestoinen jatkovaihe, enintään 5 vuotta.

Kunkin tutkimuksen ensisijaiseen analyysiin otettiin kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen. Kategoristen päätetapahtumien kohdalla käytettiin NRI-imputointia (non-responder imputation).

Vaiheen 3 tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg x 1 -hoidon teho oli yleensä ottaen samanlainen kuin upadasitinibi 30 mg x 1 -hoidon teho.

**Taulukko 3: Kliinisten tutkimusten yhteenveto**

Tutkimuksen nimi	Tutkimuspopulaatio (n)	Hoitoryhmät	Keskeiset tulosmuuttujat
SELECT-EARLY	Ei aiempaa MTX-hoitoa <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 24 kohdalla</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Taudin radiologinen eteneminen (mTSS)</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 14 kohdalla</li> <li>• Kliininen remissio (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Aamujäykkyys</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• Lume</li> </ul> <p>Taustahoitona csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>• Kliininen remissio (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI)</li> <li>• Aamujäykkyys</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Lume</li> <li>• Adalimumabi 40 mg</li> </ul> <p>Taustahoitona MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) vs. adalimumabi</li> <li>• Taudin radiologinen eteneminen (mTSS)</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI)</li> <li>• Aamujäykkyys</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• Lume</li> </ul> <p>Taustahoitona csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

Lyhenteet: ACR20 (tai 50) =  $\geq 20$  % (tai  $\geq 50$  %) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä, bDMARD = tautiprosessiin vaikuttava biologinen reumalääke, CRP = C-reaktiivinen proteiini, DAS28 = Disease Activity Score -pisteet (28 niveltä), mTSS = muokatut Sharpin kokonaispisteet, csDMARD = tavanomainen synteettinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index -mittari, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36), fyysisen osion yhteispisteet, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue -pisteet, IR = riittämättömän vasteen saaneet, MTX = metotreksaatti, n = satunnaistettujen potilaiden määrä

<sup>a</sup> Ei aiempaa metotreksaattihoitoa tai korkeintaan 3 viikoittaista metotreksaattiannosta

<sup>b</sup> Riittämätön vaste metotreksaattihoidolle

<sup>c</sup> Riittämätön vaste csDMARD-hoidolle; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle, soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % potilaiden kokonaismäärästä) jos altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi

<sup>d</sup> Riittämätön vaste metotreksaatille; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle (lukuun ottamatta adalimumabia) soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % tutkimuspotilaiden kokonaismäärästä) jos altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi

<sup>e</sup> Riittämätön vaste vähintään yhdelle bDMARD-valmisteelle tai vähintään yhden bDMARD-valmisteen puutteellinen siedettävyys

*Kliininen vaste:*

#### Remissio ja vähäinen tautiaktiivisuus

Tutkimuksissa vähäisen tautiaktiivisuuden (DAS28-CRP  $\leq 3,2$ ) ja kliinisen remission (DAS28-CRP < 2,6) saavutti merkittävästi suurempi osa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista kuin lumetta, metotreksaattia tai adalimumabia saaneista (taulukko 4). SELECT-COMPARE-tutkimuksessa viikon 12 kohdalla saavutettiin merkittävästi suuremmat vähäisen tautiaktiivisuuden osuudet adalimumabiin verrattuna. Kaikkiaan sekä vähäisen tautiaktiivisuuden että kliinisen remission osuudet olivat johdonmukaiset eri potilaspopulaatioissa riippumatta metotreksaattihoidon käytöstä.

#### ACR-vaste

Kaikissa tutkimuksissa ACR20-, ACR50- tai ACR70-vasteen 12 viikon kohdalla saavuttaneiden osuus oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä suurempi kuin lumelääkettä, metotreksaattia tai adalimumabia saaneilla (taulukko 4). Tehon alkamiseen kulunut aika oli lyhyt kaikilla mittareilla mitattuna, ja jo viikolla 1 saavutettiin paremmat ACR20-vasteet. Potilaille todettiin pitkäkestoiset vasteprosentit (riippumatta metotreksaatin käytöstä), ja ACR20/50/70-vasteet säilyivät vähintään 1 vuoden ajan.

Upadasitinibi 15 mg -hoito kohensi ACR-vasteen yksittäisten osa-alueiden tuloksia (mm. arstavien ja turvonneiden nivelten määrät, potilaan ja lääkärin yleisarviot, HAQ-DI, kivun arviointi ja hs-CRP) sekä ainoana lääkkeenä että yhdessä tavanomaisten synteettisten reumalääkkeiden kanssa käytettynä.

**Taulukko 4: Vaste ja remissio**

Tutkimus	SELECT-EARLY Ei aiempaa MTX-hoitoa		SELECT-MONO MTX-IR		SELECT-NEXT csDMARD-IR		SELECT-COMPARE MTX-IR			SELECT-BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	ADA 40mg	Lume	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Viikko											
	<b>Vähäinen tautiaktiivisuus, DAS28-CRP <math>\leq 3,2</math> (% potilaista)</b>										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> 26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		

48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt; 2,6 (% potilaista)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% potilaista)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% potilaista)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% potilaista)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤ 10 (% potilaista)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<p>Lyhenteet: ACR20 (tai 50 tai 70) = ≥ 20 % (tai ≥ 50 % tai ≥ 70 %) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä; ADA = adalimumabi; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = kliininen remissio; CRP = C-reaktiivinen proteiini, DAS28 = Disease Activity Score -tautiaktiivisuuspisteet 28 nivelen perusteella arvioituna; IR = riittämättömän vasteen saaneet; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo ≤ 0,001 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>f</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo ≤ 0,01 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>g</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,001 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>h</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,001 vs. adalimumabi</p> <p><sup>i</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,01 vs. adalimumabi</p> <p><sup>j</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo &lt; 0,05 vs. adalimumabi</p> <p><sup>k</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,01 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>l</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo &lt; 0,05 vs. metotreksaatti</p> <p>Huom. Viikon 48 tiedot ovat peräisin koko analyysipopulaation (FAS) analyysistä satunnaistettujen ryhmien mukaisesti, käyttäen vasteettomuusimputointia</p>											

### Radiologinen vaste

Rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estymistä arvioitiin muokatuilla Sharpin kokonaispisteillä (mTSS) ja mTSS-pisteiden osatekijöillä eli eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumis pisteiden avulla viikkojen 24/26 kohdalla ja viikon 48 kohdalla SELECT-EARLY- ja SELECT-COMPARE-tutkimuksissa.

Upadasitinibi 15 mg -hoito esti rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke yhdistelmänä metotreksaatin kanssa SELECT-COMPARE-tutkimuksessa ja ainoana lääkkeenä metotreksaattiin verrattuna SELECT-EARLY-tutkimuksessa (taulukko 5). Eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumis pisteiden analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia. Niiden

potilaiden osuus, joilla ei todettu lainkaan radiologista taudin etenemistä (mTSS-pisteiden muutos  $\leq 0$ ), oli kummassakin tutkimuksessa merkitsevästi suurempi upadasitinibi 15 mg -ryhmässä.

**Taulukko 5: Radiologiset muutokset**

Tutkimus	SELECT- EARLY Ei aiempaa MTX-hoitoa		SELECT- COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	Lume <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Hoitoryhmä					
<b>mTSS-pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta</b>					
Viikko 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
Viikko 48	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Potilaat, joilla ei radiologista taudin etenemistä<sup>d</sup></b>					
Viikko 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Viikko 48	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Lyhenteet: ADA = adalimumabi; IR = riittämätön vaste; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi <sup>a</sup> Kaikki lumehoitojen tiedot viikolta 48 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin <sup>b</sup> SELECT-EARLY <sup>c</sup> SELECT-COMPARE <sup>d</sup> ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pisteiden muutos oli $\leq 0$ <sup>e</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti <sup>f</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume tai metotreksaatti <sup>g</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti					

*Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset*

Upadasitinibi 15 mg -hoidon käyttö joko ainoana hoitona tai yhdessä tavanomaisten synteettisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden kanssa johti fyysisen toimintakyvyn merkitsevästi suurempaan kohenemiseen verrattuna kaikkiin vertailuhoitoihin, kun mittausperusteena käytettiin HAQ-DI-arvoja (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: HAQ-DI-pisteiden keskimuutos lähtötilanteesta<sup>a,b</sup>**

Tutkimus	SELECT- EARLY Ei aiempaa MTX-hoitoa		SELECT- MONO MTX-IR		SELECT- NEXT csDMARD-IR		SELECT- COMPARE MTX-IR			SELECT- BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	ADA 40 mg	Lume	UPA 15 mg
Hoitoryhmä											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Lähtötaso pisteet, keskiarvo	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Viikko 12 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,h</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Viikko 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index -mittari; IR = riittämätön vaste; MTX = metotreksaatti; UPA = upadasitinibi

<sup>a</sup> Esitetyt tiedot ovat keskiarvoja

<sup>b</sup> Health Assessment Questionnaire-Disability Index -mittari: 0 = paras, 3 = huonoin; 20 kysymystä; 8 luokkaa: pukeutuminen ja siistiytyminen, ylös nouseminen, syöminen, käveleminen, hygienia, kurottuminen, tarttuminen ja päivittäistoimet.

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

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> multiplisiteetin suhteen kontrolloitu upadasitinibin p-arvo  $\leq 0,001$  vs. lume tai metotreksaatti

<sup>h</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo  $\leq 0,001$  vs. lume tai metotreksaatti

<sup>i</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo  $\leq 0,01$  vs. adalimumabi

SELECT-MONOTHERAPY-, SELECT-NEXT- ja SELECT-COMPARE-tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg -hoito johti merkitsevästi parempaan aamuisen niveljäykkyyden keston keskiarvojen kohenemiseen verrattuna lume- tai metotreksaattihoitoon.

Upadasitinibihoitoa saaneet potilaat ilmoittivat kliinisissä tutkimuksissa potilaan raportoiman elämänlaadun merkitsevää paranemista, jonka mittarina käytettiin SF36-mittarin (Short Form (36) Health Survey (SF-36)) fyysisen osion pisteitä verrattuna lumelääkkeeseen ja metotreksaattiin. Lisäksi upadasitinibihoitoa saaneet potilaat ilmoittivat merkitsevää uupumuksen lievittymistä, jonka mittarina käytettiin FACIT-F-pisteitä (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), verrattuna lumelääkkeeseen.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset RINVOQ-valmisteen käytöstä kroonisen idiopaattisen artriitin (mukaan lukien nivelreuma, nivelpsoriaasi, spondylartriitti ja lastenreuma) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Upadasitinibipitoisuus plasmassa on terapeuttisella annosalueella suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 4 vrk kuluessa, ja kumulaatio on minimaalista toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen annosten jälkeen.



## *Imeytyminen*

Suun kautta otettu depotmuotoinen upadasitinibi imeytyy siten, että  $T_{\max}$ -ajan mediaani on 2–4 tuntia. Upadasitinibin anto samanaikaisesti runsasrasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti upadasitinibialtistukseen (AUC suureni 29 % ja  $C_{\max}$  39 %). Kliinisissä tutkimuksissa upadasitinibia annettiin aterioista riippumatta (ks. kohta 4.2). *In vitro* upadasitinibi on P-gp- ja BCRP-effluksikuljettajien substraatti.

## *Jakautuminen*

Upadasitinibi sitoutuu plasman proteiineihin 52-prosenttisesti. Upadasitinibi jakautuu yhtä lailla plasmaan ja verisolukomponentteihin, kuten veri–plasmasuhde 1,0 ilmaisee.

## *Metabolia*

Upadasitinibin metabolia välittyy CYP3A4:n kautta, ja CYP2D6 saattaa osallistua metaboliaan vähäisessä määrin. Upadasitinibikanta-aineen katsotaan vastaavan farmakologisesta aktiivisuudesta. Ihmisillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä upadasitinibia, muuttumaton upadasitinibi vastasi 79 %:sta plasman kokonaisradioaktiivisuudesta, kun taas päämetaboliitti (mono-oksidaation ja sen jälkeisen glukuronidaation tulos) vastasi 13 %:sta plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Upadasitinibilla ei ole tunnistettu aktiivisia metaboliitteja.

## *Eliminaatio*

Kun [ $^{14}\text{C}$ ]-merkittyä välittömästi vapautuvaa upadasitinibiliuosta annettiin kerta-annoksena, upadasitinibi erittyi lähinnä muuttumattomana kanta-aineena virtsaan (24 %) ja ulosteeseen (38 %). Noin 34 % upadasitinibiannoksesta erittyi metaboliitteina. Upadasitinibin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo vaihteli 9–14 tunnin välillä.

## Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kliinisesti oleellisesti upadasitinibialtistukseen. Upadasitinibin AUC suureni lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 18 %, keskivaikeaa vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 33 % ja vaikeaa vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 44 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Upadasitinibin  $C_{\max}$  oli normaalin munuaistoiminnan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä samaa luokkaa.

## Maksan vajaatoiminta

Lievällä (Child–Pugh-luokka A) ja keskivaikealla (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta upadasitinibialtistukseen. Upadasitinibin AUC-arvo oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 28 % suurempi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 24 % suurempi kuin normaalissa maksatoiminnassa. Upadasitinibin  $C_{\max}$ -arvo pysyi muuttumattomana lievässä maksan vajaatoiminnassa, ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa se suureni 43 % verrattuna normaaliin maksatoimintaan. Upadasitinibia ei ole tutkittu vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## Pediatriset potilaat

Upadasitinibin farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

## Potilaiden ominaisuudet

Iällä, sukupuolella, painolla, rodulla ja etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta upadasitinibialtistukseen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Upadasitinibi ei ollut karsinogeeninen Sprague-Dawley-rotilla toteutetussa 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa Sprague-Dawley-urosrortille koitui noin 4-kertainen ja Sprague-Dawley-naarasrotille noin 10-kertainen altistus (AUC-arvon perusteella) kliiniseen 15 mg annokseen nähden. Upadasitinibi ei ollut karsinogeeninen 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic -transgeenisilla hiirillä.

Upadasitinibi ei ollut mutageeninen eikä genotoksinen perustuen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tuloksiin, joissa tarkkailtiin geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia.

Upadasitinibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, kun uroksille annettiin enimmillään 50 mg/kg/vrk annoksia ja naaraille enimmillään 75 mg/kg/vrk annoksia hedelmällisyyttä ja alkioden varhaiskehitystä koskeneessa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa 25 ja 75 mg/kg/vrk annoksilla esiintyneen sikiöiden resorptioiden annosriippuvaisen lisääntymisen ja implantaation jälkeisten alkiokuolemien katsottiin rotalla liittyvän upadasitinibin kehitykseen kohdistuviin / teratogeenisiin vaikutuksiin. Upadasitinibi oli teratogeeninen sekä rotalla että kanilla. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotalla ei havaittu emoon, synnytykseen, imetykseen eikä hoivaamiskäyttäytymiseen kohdistuvia vaikutuksia eikä jälkeläisiin kohdistuvia vaikutuksia.

Kun upadasitinibia annettiin imettäville rotille, upadasitinibin pitoisuudet maidossa ajan myötä seurasivat yleensä ottaen plasman pitoisuuksia, ja altistus maidossa oli noin 30 kertaa suurempi verrattuna emon plasmaan. Noin 97 % maidon lääkeperäisestä materiaalista oli kanta-ainetta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi  
Mannitoli  
Viinihappo  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa tai pullossa. Herkkä kosteudelle. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Polyvinyylidikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni/alumiini-kalenteriläpipainopakkaukset, joissa on 28 tai 98 depottablettia tai monipakkaukset, joissa on 84 depottablettia (3 kpl 28 depottabletin pakkauksia).

HDPE-pullot, joissa on kuivausainetta ja polypropeenikorkki, koteloissa, joissa on 30 depottablettia. Pakkauskoko: 1 pullo (30 depottablettia) tai 3 pulloa (90 depottablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/001  
EU/1/19/1404/002  
EU/1/19/1404/003  
EU/1/19/1404/004  
EU/1/19/1404/005

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 joulukuu 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Ja

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
ALANKOMAAT

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen RINVOQ-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Ohjelman tarkoituksena on edistää terveydenhuoltohenkilöstön ja potilaiden tietämystä vakavien infektioiden ja opportunisti-infektioiden kuten tuberkuloosin, vyöruusun, sikiöpämuodostumien (raskauteen liittyvä riski), merkittävien kardiovaskulaarihaittatapahtumien sekä laskimotromboemolian riskeistä ja riskien hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa RINVOQ on markkinoilla, kaikki oletettavasti RINVOQ-valmistetta määräävät, luovuttavat tai käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/heistä huolehtivat henkilöt saavat seuraavanlaisen koulutuspaketin tai heillä on seuraavanlainen koulutuspaketti käytettävissään:

**Lääkärien koulutusmateriaaliin** on sisällyttävä:

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti

**Terveydenhuollon ammattilaisten oppaassa** on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Yleistason esittely siitä, että terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattu materiaali sisältää tärkeää tietoa potilaskeskustelujen tueksi upadasitinibia määrättäessä. Esitteessä on myös oltava tietoa toimenpiteistä, joilla potilaan riskiä altistua upadasitinibin keskeisille turvallisuusongelmille pienennetään.
- Terveydenhuoltohenkilöstölle tarkoitettua tekstiä siitä, että potilaita on tiedotettava potilaskortin tärkeydestä
- *Vakavien infektioiden ja opportunisti-infektioiden riski, mukaan lukien tuberkuloosi*
  - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta infektioriskistä
  - Yksityiskohtaista tietoa infektioriskin pienentämisestä tietyin kliinisin toimenpitein (upadasitinibihoidon aloitusvaiheessa noudatettavat laboratorioarvot, tuberkuloosiseulonta, potilaiden rokottaminen paikallisten suositusten mukaisesti sekä upadasitinibihoidon tauottaminen, jos infektio kehittyy)
  - Kehotus välttää eläviä rokotteita (esim. Zostavax) ennen upadasitinibihoitoa ja hoidon aikana
  - Yksityiskohtaista potilaille tarkoitettua neuvontaa tarkkailtavista oireista/löydöksistä, jotta potilaat hakeutuvat tarvittaessa viipymättä hoitoon.
- *Vyöruusun riski*
  - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta vyöruusuriskistä
  - Yksityiskohtaista potilaille tarkoitettua neuvontaa tarkkailtavista oireista/löydöksistä, jotta potilaat hakeutuvat tarvittaessa viipymättä hoitoon.
- *Sikiöpämuodostumien riski*
  - Tietoa upadasitinibin teratogeenisuudesta eläimillä
  - Yksityiskohtaista tietoa raskaudenaikaisen altistuksen riskin pienentämisestä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, perustuen seuraavaan: upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana; naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää tehokasta ehkäisyä sekä hoidon aikana että vielä 4 viikon ajan viimeisen upadasitinibiannoksen jälkeen; sekä kehoitus ilmoittaa välittömästi terveydenhuoltohenkilöstölle, jos potilas epäilee raskautta tai raskaus varmistuu.
- *Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riski*
  - Tietoa merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien suurentuneesta riskistä nivelreumapotilailla ja tarpeesta huomioida tyypilliset kardiovaskulaaririskitekijät (esim. hypertensio, hyperlipidemia) nivelreumapotilaiden hoidossa
  - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riskistä
  - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta hyperlipidemiariskistä

- Yksityiskohtaista tietoa lipidiarvojen seurannasta ja kohonneiden lipidiarvojen hoidosta kliinisten suositusten mukaisesti
- *Laskimotromboemboolian riski*
  - Esimerkkejä riskitekijöistä, jotka voivat suurentaa laskimotromboemboolian riskiä ja joiden yhteydessä upadasitinibihoidossa on noudatettava varovaisuutta.
  - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta laskimotromboemboolian riskistä
  - Tietoa siitä, että jos syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia kehittyy, upadasitinibihoito on keskeytettävä, tilanne arvioitava ja laskimotromboemboolia hoidettava asianmukaisesti
- Ohjeet digitaalisen terveydenhuoltohenkilöstölle suunnatun materiaalin käyttämisestä
- Ohjeet haittatapahtumien raportoimisesta

Potilaan tietopakettissa on oltava:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti
- **Potilaskortissa** on oltava seuraavat keskeiset tiedot:
  - Upadasitinibin määräjän yhteystiedot
  - Kehotus, että potilaan on syytä pitää potilaskorttia aina mukanaan ja näyttää se hoitoonsa osallistuvalla terveydenhuoltohenkilöstölle (muille kuin upadasitinibin määräjille, esim. päivystyspoliklinikan henkilöstölle)
  - Kuvaus tarkkailtavista infektioiden oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen:
    - Potilaille ja terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua tekstiä riskeistä, joita liittyy elävien rokotusten antamiseen upadasitinibihoidon aikana
  - Tiettyjen riskien kuvaus tiedoksi potilaille ja hoitoon osallistuvalla terveydenhuoltohenkilöstölle, mukaan lukien:
    - Plasman lipidiarvojen suureneminen sekä seurannan ja rasva-arvoja pienentävän hoidon tarve
    - Muistutus raskauden ehkäisyn käyttämisestä sekä siitä, että upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja että potilaan on kerrottava terveydenhuoltohenkilöstölle upadasitinibihoidon aikana alkavasta raskaudesta
  - Kuvaus tarkkailtavista syvän laskimotromboosin tai keuhkoemboolian oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Läpipainopakkauksen pahvikotelo (yksittäinen pahvikotelo)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

EU/1/19/1404/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (mukana blue box -tekstit)

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 84 depottablettia (kolme 28 depottabletin pakkausta)

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

EU/1/19/1404/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Välipakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (ei blue box -tekstejä)

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia.  
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä rikkoa. Nieltävä kokonaisena.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

EU/1/19/1404/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**98 tabletin ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

98 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

EU/1/19/1404/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**49 tabletin sisäpakkaus (98 tabletin pakkaukselle)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTELUVAN NUMERO (T)**

EU/1/19/1404/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AbbVie (logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

PC

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Pullon pahvikotelo (30 ja 90 tabletin pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia  
90 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena. Kuivausainetta ei saa niellä.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Herkkä kosteudelle. Säilytä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvq

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Pullon etiketti

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena. Kuivausainetta ei saa niellä.**

Tärkeää avata

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Herkkä kosteudelle. Säilytä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie (logona)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO (T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **RINVOQ 15 mg depottabletit** upadasitinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RINVOQ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RINVOQ-valmistetta
3. Miten RINVOQ-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RINVOQ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä RINVOQ on ja mihin sitä käytetään**

RINVOQ-valmisteen vaikuttava aine on upadasitinibi, joka kuuluu Janus-kinaasin estäjien lääkeryhmään. Tämän lääkeryhmän lääkkeitä auttavat vähentämään tulehdusta.

RINVOQ-valmistetta käytetään nivelreumaa sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelreuma on sairaus, johon liittyy nivelten tulehdusreaktio. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle saatetaan ensin antaa muita lääkkeitä, joista yksi on tavallisesti metotreksaatti. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan RINVOQ-valmistetta joko ainoana hoitona tai yhdessä metotreksaatin kanssa nivelreuman hoitoon.

RINVOQ vaikuttaa estämällä erään entsyymien, ns. Janus-kinaasin, toimintaa elimistössä. Tämän entsyymien toimintaa estämällä RINVOQ voi vähentää nivelten kipua, jäykkyyttä ja turvotusta, lievittää väsymystä ja hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RINVOQ-valmistetta**

**Älä ota RINVOQ-valmistetta**

- jos olet allerginen upadasitinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio (kuten keuhkokuume tai ihon bakteeri-infektio)
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi
- jos sinulla on vaikeita maksavaivoja
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus, imetys ja ehkäisy).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen RINVOQ-hoitoa ja hoidon aikana seuraavissa tapauksissa:

- jos sinulla on infektio (kuumetta, hikoilua tai vilunväristyksiä, hengenahdistusta, ihon kuumotusta, punoitusta tai kipua tai haavaumia, väsymystä, yskää, kirvelyä virtsatessa tai tiheää virtsaamistarvetta, kova päänsärky ja niskan jäykkyys) tai jos sinulla on joskus ollut toistuva infektio – RINVOQ voi heikentää elimistön kykyä torjua infektioita, pahentaa sinulla jo olevaa infektiota tai suurentaa uuden infektion todennäköisyyttä
- jos sinulla on tuberkuloosi tai jos olet ollut lähikontaktissa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa. Lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin varalta ennen RINVOQ-hoidon aloittamista, ja testi voidaan toistaa hoidon aikana.
- jos sinulla on ollut vyöruusu, sillä RINVOQ voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla on kivuliasta, rakkulaista ihottumaa, sillä tämä voi olla vyöruusun merkki.
- jos sinulla joskus ollut hepatiitti B tai C
- jos sinut on äskettäin rokotettu tai sinut on tarkoitus rokottaa. Elävien rokotteiden antamista ei näet suositella RINVOQ-hoidon aikana
- jos sinulla on syöpä. Lääkärin on päätettävä, voitko silti saada RINVOQ-valmistetta.
- jos sinulla on suuri ihosyövän kehittymisen riski, lääkäri voi suositella ennaltaehkäisytoimia kuten säännöllisiä ihotutkimuksia RINVOQ-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulle kehittyy uusi ihomuutos tai jonkin ihoalueen ulkonäkö muuttuu jollakin tavalla. Joillekin RINVOQ-valmistetta saaneille potilaille on kehittynyt ihosyöpä
- jos sinulla on sydänvaivoja, kohonnut verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot
- jos maksasi ei toimi kunnolla
- jos sinulla on ollut veritulppa jalan laskimossa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia). Kerro lääkärillesi, jos jalkasi muuttuu kivuliaaksi ja turvonneeksi tai jos sinulla on rintakipua tai hengenahdistusta, sillä nämä voivat olla laskimoveritulpan merkkejä.

## **Verikokeet**

Ennen RINVOQ-hoidon aloittamista tai hoidon aikana on tehtävä verikokeita. Tarkoituksena on tutkia, onko veressä liian vähän punasoluja (anemia), liian vähän valkosoluja (neutropenia tai lymfopenia), suurentuneet rasva-arvot (kolesteroli) tai suurentuneet maksaentsyymiarvot. Tutkimusten tarkoituksena on tarkistaa, ettei RINVOQ-hoito aiheuta ongelmia.

## **Lapset ja nuoret**

RINVOQ-valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Sitä ei näet ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

## **Muut lääkevalmisteet ja RINVOQ**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat näet heikentää RINVOQ-valmisteen tehoa tai suurentaa haittavaikutusten riskiä. On hyvin tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tietyt sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli)
- bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten klaritromysiini)
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten ketokonatsoli)
- tuberkuloosilääkkeet (kuten rifampisiini)
- epilepsialääkkeet (kuten fenytosiini)
- immuunijärjestelmää heikentävät lääkkeet (kuten atsatiopriini, siklosporiini ja takrolimuusi)

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen RINVOQ-valmisteen ottamista.

## **Raskaus, imetys ja ehkäisy**

### Raskaus

RINVOQ-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Jos imetät tai aiot imettää, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä. RINVOQ-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö se maitoon. Päätä lääkärin kanssa, valitsetko imetyksen vai RINVOQ-hoidon. Vain toinen on mahdollinen.

### Raskauden ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä RINVOQ-hoidon aikana ja vielä vähintään 4 viikon ajan viimeisen RINVOQ-annoksen jälkeen. Jos tulet raskaaksi kyseisenä aikana, kerro siitä heti lääkärille.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

RINVOQ ei vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten RINVOQ-valmistetta otetaan**

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.**

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

- Tabletti niellään kokonaisena veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata, pureskella eikä pilkkoa ennen nielemistä, sillä se voi muuttaa elimistöön päätyvän lääkeaineen määrää.
- Jotta lääkkeenotto on helpompi muistaa, RINVOQ kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.
- Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- **Kuivausainetta ei saa niellä.**

### **Jos otat enemmän RINVOQ-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän RINVOQ-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin. Sinulla voi esiintyä kohdassa 4 lueteltuja haittavaikutuksia.

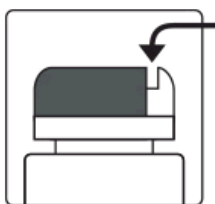
### **Jos unohdat ottaa RINVOQ-valmistetta**

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos annos unohtuu koko päiväksi, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraavana päivänä yksi annos tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

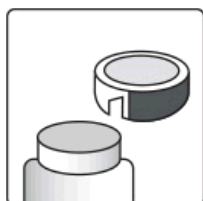
### **Jos lopetat RINVOQ-valmisteen käytön**

Älä lopeta RINVOQ-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

## Pullon avaaminen



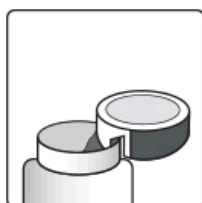
**Folion leikkuuterä** – pullon korkissa



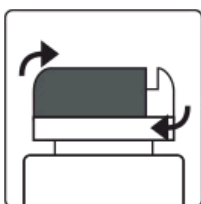
### 1. Folion puhkaiseminen

**1a.** Poista pullon korkki: paina korkkia ja käännä sitä vastapäivään pitäen sitä painettuna.

**1b.** Käännä korkki ylösalaisin ja aseta leikkuuterä foliosinetin reunan viereen.



**2.** Tee folioon reikä painamalla ja vedä leikkuuterää folion reunojen myötäisesti, jotta saat folion leikattua kokonaan.



**3.** Kun olet ottanut tabletin, pane korkki takaisin ja sulje pullo.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### Vakavat haittavaikutukset

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on infektion merkkejä kuten seuraavia:

- vyöruusu eli kivulias rakkulainen ihottuma
- keuhkotulehdus (keuhkokuume), joka voi aiheuttaa hengenahdistusta, kuumetta ja limaista yskää

Edellä mainitut haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta).

### Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- nielu- ja nenäinfektiot

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- yskä
- kuume
- pahoinvointi
- kreatiiniinenaasiarvojen suureneminen (todetaan verikokeessa)
- matalat veren valkosoluarvot (todetaan verikokeessa)
- kolesteroliarvojen suureneminen (tiettyjen rasvojen pitoisuuden suureneminen veressä), mikä todetaan verikokeessa
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, mikä todetaan verikokeessa (maksavaivojen merkki)
- painonnousu

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- yskänrokko (huuliherpes)
- sammas (valkoiset läiskät suussa)
- triglyseridiarvojen suureneminen (tiettyjen rasvojen pitoisuuden suureneminen veressä), mikä todetaan verikokeessa

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. RINVOQ-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksen **etiketissä** ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa **tai tablettipurkissa, korkki tiiviisti suljettuna**. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä RINVOQ sisältää**

- Vaikuttava aine on upadasitinibi. Yksi depottabletti sisältää 15 mg upadasitinibia (upadasitinibihemihydraattina).
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, viinihappo, hypromelloosi, (vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti).
  - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli, talkki, titaanidioksidi, punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost**

RINVOQ 15 mg depottabletit ovat violetteja, pitkänomaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joissa toisella puolella painatus ”a15”.

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

RINVOQ on saatavilla pakkauksissa, joissa on 28 tai 98 depottablettia, sekä monipakkauksissa, joissa on yhteensä 84 depottablettia (3 kotelo, joissa kussakin 28 depottablettia).

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

RINVOQ on saatavilla pulloissa, joissa on kuivausainetta ja jotka sisältävät 30 depottablettia; kussakin pakkauksessa on 1 pullo (30 tabletin pakkaus) tai 3 pulloa (90 tabletin pakkaus).

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.:+359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Voit hakea yksityiskohtaista, ajantasaista tietoa tästä valmisteesta skannaamalla älypuhelimella alla olevan ja koteloon merkityn QR-koodin. Sama tieto on saatavilla myös verkko-osoitteessa:  
[www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

QR-koodi lisätään

**Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoitusmuodossa>, <isotekstisenä> tai <audiomuodossa>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.**