

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba (*upadacitinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Purpura krāsas 14 x 8 mm, iegarenas, abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes, kurām vienā pusē ir uzdrukāts 'a15'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

RINVOQ ir paredzēts vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARD*) vai arī kuriem ir šo zāļu nepanesība. RINVOQ var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

Psoriātiskais artrīts

RINVOQ ir paredzēts aktīva psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākām DMARD vai arī kuriem ir šo zāļu nepanesība. RINVOQ var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

Ankilozējošais spondilīts

RINVOQ ir paredzēts aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz standartterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar upadacitinibu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kurām ir paredzēts upadacitinibs.

Devas

Upadacitiniba ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar ankilozējošo spondilītu, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām netiek novērota klīniskā atbildes reakcija, jāapsver terapijas pārtraukšana. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji ir daļēja atbildes reakcija, stāvoklis var uzlaboties, turpinot ārstēšanu ilgāk par 16 nedēļām.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem absolūtais limfocītu skaits (ALS) ir < 500 šūnas/mm³, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir < 1000 šūnas/mm³ vai arī kuru hemoglobīna (Hb) līmenis < 8 g/dl (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas pārtraukšana

Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, ārstēšana ir jāpārtrauc, līdz infekcija tiks kontrolēta.

Lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama, lai kontrolētu izmaiņas analīžu rezultātos, kā aprakstīts 1. tabulā.

1. tabula. Laboratoriskie rādītāji un norādījumi par kontroli

Laboratoriskais rādītājs	Rīcība	Norādījumi par kontroli
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) asinīs	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ANS ir < 1000 šūnas/mm ³ , un to drīkst atsākt, kad ANS atkal pārsniedz šo vērtību	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši pacientu aprūpes standartam
Absolūtais limfocītu skaits (ALS) asinīs	Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja ALS ir < 500 šūnas/mm ³ , un to drīkst atsākt, kad ALS atkal pārsniedz šo vērtību	
Hemoglobīns (Hb)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja Hb ir < 8 g/dl, un to drīkst atsākt, kad Hb līmenis atkal pārsniedz šo vērtību	
Aknu transamināzes	Ja ir aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc	
Lipīdi	Pacienti jāārstē atbilstoši starptautiskajām klīniskajām hiperlipidēmijas vadlīnijām	
		12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem no 65 gadu vecuma un vecākiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Dati par upadacitiniba lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Upadacitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Upadacitiniba lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Upadacitinibu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

RINVOQ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

RINVOQ jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēdienreizēm, un tās var lietot jebkurā dienas laikā. Tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst sadalīt, saberzt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva tuberkuloze (TB) vai aktīvas nopietnas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācijas ar citām imūnsupresīvām zālēm, piemēram, azatioprīnu, ciklosporīnu, takrolimu, un bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARD) vai citiem Janus kināzes (JAK) inhibitoriem nav pētītas klīniskajos pētījumos un nav ieteicamas, jo nav iespējams izslēgt papildinošu imūnsupresijas risku.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu, ziņots par nopietnām un dažreiz letālām infekcijām. Upadacitiniba lietošanas laikā visbiežāk ziņoja par tādām nopietnām infekcijām kā pneimonija un flegmona (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu, ziņots par bakteriālo meningītu. Lietojot upadacitinibu, ziņots par tādām oportūnistiskām infekcijām kā tuberkuloze, multidermatomāla *herpes zoster*, mutes un barības vada kandidoze un kriptokokoze.

Upadacitinibu nedrīkst uzsākt lietot pacientiem ar aktīvu, nopietnu infekciju, tajā skaitā lokalizētām infekcijām.

Pirms upadacitiniba lietošanas uzsākšanas ir jāizvērtē riski un ieguvumi pacientiem:

- ar hronisku vai recidivējošu infekciju;
- kuri ir nonākuši saskarsmē ar tuberkulozes slimnieku;
- kuriem ir nopietnas vai oportūnistiskas infekcijas anamnēzē;

- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmisku tuberkulozi vai endēmiskām mikožēm, vai
- ar pamatslimībām, kas var veicināt infekcijas.

Pacienti upadacitiniba lietošanas laikā un pēc tās ir rūpīgi jānovēro, vai neparādās infekcijas pazīmes un simptomi. Upadacitiniba terapija ir jāpārtrauc, ja pacientam attīstās nopietna vai oportūnistiska infekcija. Pacientam, kuram ārstēšanas ar upadacitinibu laikā rodas jauna infekcija, nekavējoties jāveic visi diagnostiskie izmeklējumi, kas ir nepieciešami pacientam ar imūnās sistēmas darbības traucējumiem un jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu terapija, pacients ir rūpīgi jānovēro, un jāpārtrauc upadacitiniba terapija, ja pacientam nav atbildes reakcijas uz pretmikrobu terapiju. Upadacitiniba terapiju var atsākt, kad infekcija tiek kontrolēta.

Tā kā infekciju sastopamība ir lielāka gados vecākiem cilvēkiem ≥ 65 gadu vecumā, ārstējot šo populāciju, jāievēro piesardzība.

Tuberkuloze

Pirms upadacitiniba terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes (TB) skrīnings. Upadacitinibu nedrīkst lietot pacienti ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir iepriekš neārstēta latentā TB vai pacientiem ar TB infekcijas riska faktoriem, pirms upadacitiniba lietošanas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija.

Ir ieteicama konsultācija ar ārstu, kuram ir zināšanas TB ārstēšanā, lai palīdzētu pieņemt lēmumu, vai prettuberkulozes terapijas uzsākšana ir piemērota individuālam pacientam.

Pacienti, ieskaitot pacientus, kuriem pirms terapijas uzsākšanas latentas TB pārbaudes rezultāti bija negatīvi, rūpīgi jānovēro, vai neparādās TB pazīmes un simptomi.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskajos pētījumos ziņoja par vīrusu reaktivāciju, ieskaitot herpes vīrusu (piem., *herpes zoster*), reaktivāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās *herpes zoster*, jāapsver upadacitiniba terapijas pārtraukšana, līdz epizode beidzas.

Vīrusu hepatīta skrīnings un reaktivācijas kontrole ir jāveic pirms upadacitiniba terapijas uzsākšanas un tās laikā. Pacienti ar pozitīviem rezultātiem C hepatīta antivielu un vīrusa RNS testos tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pacienti ar pozitīviem rezultātiem B hepatīta virsmas antigēna un vīrusa DNS testos tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Ja B hepatīta DNS tiek noteikta upadacitiniba terapijas laikā, jākonsultējas ar hepatologu.

Vakcinācija

Dati par upadacitinibu lietojošo pacientu atbildes reakciju uz vakcināciju ar dzīvu vai inaktivētu vīrusu vakcīnām nav pieejami. Dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana tieši pirms upadacitiniba terapijas vai tās laikā nav ieteicama. Pirms uzsākt upadacitiniba terapiju, pacientiem ieteicams saņemt visas aktuālās vakcinācijas, tajā skaitā profilaktiskas vakcīnas pret *herpes zoster*, saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Ļaundabīgi audzēji

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu ir paaugstināts ļaundabīgo audzēju, tajā skaitā limfomu, risks. Imūnmodulējošās zāles var paaugstināt ļaundabīgo audzēju, tajā skaitā limfomu, risku. Klīniskie dati šobrīd ir ierobežoti, un ilgtermiņa pētījumi turpinās.

Upadacitiniba klīniskajos pētījumos tika novēroti ļaundabīgie audzēji. Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem ar zināmiem ļaundabīgiem audzējiem, izņemot veiksmīgi ārstētu nemelanomas ādas vēzi (NMĀV), kā arī lemјot, vai turpināt terapiju pacientam, kuram ir attīstījies ļaundabīgs audzējs, ir jāapsver riski un ieguvumi.

Nemelanomas ādas vēzis

Ar upadacitinibu ārstētiem pacientiem ziņots par nemelanomas ādas vēža gadījumiem. Pacientiem ar paaugstinātu ādas vēža risku ieteicami regulāri ādas izmeklējumi.

Hematoloģiskās novirzes no normas

Par absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (ANS) asinīs $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, absolūto limfocītu skaitu (ALS) $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l un hemoglobīnu < 8 g/dl ziņoja ≤ 1 % pacientu klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapiju nedrīkst uzsākt vai arī tā ir uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem parastās aprūpes laikā novēro ANS $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, ALS $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l vai hemoglobīnu < 8 g/dl, (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kardiovaskulārais risks

Reimatoīdā artrīta pacientiem ir paaugstināts kardiovaskulāro traucējumu risks. Pacientiem, kuri ārstēti ar upadacitinibu, riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija) ir jākontrolē standarta aprūpes ietvaros.

Lipīdi

Ārstēšana ar upadacitinibu bija saistīta ar lipīdu rādītāju, tajā skaitā kopējā holesterīna līmeņa, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna, palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reaģējot uz statīnu terapiju, ZBL holesterīna līmeņi samazinājās līdz rādītājiem pirms ārstēšanas, lai gan pierādījumi ir ierobežoti. Šo lipīdu rādītāju paaugstināšanās ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta (norādījumus par kontroli skatīt 4.2. apakšpunktā).

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar upadacitinibu bija saistīta ar biežāk sastopamu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Jānovērtē pirms terapijas sākuma un tad saskaņā ar parasto pacienta aprūpi. Ja ir paaugstinājies aknu enzīmu līmenis, ieteicama tūlītēja izmeklēšana, lai identificētu iespējamus zāļu izraisītu aknu bojājumu gadījumus.

Ja pacienta parastās aprūpes gaitā novēro ALT un AST līmeņa paaugstināšanos un ir radušās aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, upadacitiniba terapija ir jāpārtrauc, līdz šī diagnoze ir izslēgta.

Venozā trombembolija

Pacientiem, kuri saņem JAK inhibitorus, tajā skaitā upadacitinibu, ir ziņots par dziļo vēnu trombozi (DVT) un plaušu emboliju (PE). Upadacitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar augstu DVT/PE risku. Riska faktori, kas jāņem vērā, nosakot pacienta DVT/PE risku, ir gados vecāki pacienti, aptaukošanās, DVT/PE anamnēze, pacienti, kuriem nepieciešama nozīmīga operācija, un ilgstoša imobilizācija. Ja attīstās DVT/PE klīniskās pazīmes, upadacitiniba terapija ir jāpārtrauc, un pacienti nekavējoties jāizmeklē, pēc tam uzsākot atbilstošu ārstēšanu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz upadacitiniba farmakokinētiku

Upadacitinibu metabolizē galvenokārt CYP3A4. Tādēļ zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai induktori, var ietekmēt upadacitiniba iedarbību plazmā.

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem

Upadacitiniba iedarbība ir palielināta, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu vai klaritromicīnu). Klīniskā pētījumā upadacitiniba vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu izraisīja upadacitiniba C_{max} un AUC palielināšanos par attiecīgi 70% un 75%. Upadacitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri tiek ilgstoši ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem. Jāapsver spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem alternatīvas zālēm, ja lietošana ir ilgstoša.

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 induktoriem

Upadacitiniba iedarbība ir samazināta, ja to lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampīnu vai fenitoīnu), kas var samazināt upadacitiniba terapeitisko iedarbību. Klīniskā pētījumā upadacitiniba vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu (spēcīgu CYP3A induktoru) izraisīja upadacitiniba C_{max} un AUC samazināšanos par attiecīgi 50% un 60%. Pacienti ir jākontrolē, vai nav izmaiņu slimības aktivitātē, ja upadacitinibu lieto kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem.

Metotreksāts un pH modificējošas zāles (piemēram, antacīdi vai protonu sūkņu inhibitori) neietekmē upadacitiniba iedarbību plazmā.

Upadacitiniba potenciālā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Vairāku upadacitiniba 30 mg devu lietošanai vienu reizi dienā (deva divas reizes pārsniedz ieteicamo upadacitiniba devu) veselām pētāmām personām bija ierobežota ietekme uz midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) iedarbību plazmā (midazolāma AUC un C_{max} samazinājās par 26%), liecinot, ka 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā var inducēt CYP3A. Klīniskajā pētījumā rosuvastatīna un atorvastatīna AUC samazinājās par attiecīgi 33% un 23%, un rosuvastatīna C_{max} samazinājās par 23% pēc vairāku upadacitiniba 30 mg devu lietošanas vienu reizi dienā veselām pētāmām personām. Upadacitinibam nebija nozīmīgas ietekmes uz orto-hidroksiatorvastatīna (atorvastatīna galvenais aktīvais metabolīts) C_{max} un iedarbību plazmā. CYP3A substrātu vai rosuvastatīna vai atorvastatīna devu pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar upadacitinibu, nav ieteicama.

Upadacitinibam nav nozīmīgas ietekmes ne uz etinilestradiola, levonorgestrela, metotreksāta vai zāļu, kas ir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 metabolisma substrāti, iedarbību plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc upadacitiniba pēdējās devas jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par upadacitiniba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Upadacitinibs bija teratogēns žurkām un trušiem, ietekmējot zāļu iedarbībai *in utero* pakļauto žurku un trušu embriju kaulus un trušu embriju sirdis.

Upadacitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja pacientei upadacitiniba lietošanas laikā iestājas grūtniecība, vecāki ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai upadacitinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par upadacitiniba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Upadacitinibu nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar upadacitinibu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Upadacitiniba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav novērtēta. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Upadacitinibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības (NB) bija augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, slikta dūša, kreatīna fosfokināzes (CFK) līmeņa paaugstināšanās asinīs un klepus. Visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības bija nopietnas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz pētījumos iegūto pieredzi.

Tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar šādu principu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas (AEI) ^a	Bronhīts ^b <i>Herpes zoster</i> <i>Herpes simplex</i> ^c	Pneimonija Mutes kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperholesterinēmija	Hipertrigliceridēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Slikta dūša	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Akne	

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis	
Izmeklējumi		Paaugstināts CFK līmenis asinīs Paaugstināts ALAT līmenis Paaugstināts ASAT līmenis Palielināta ķermeņa masa	
^a Ietver augšējo elpceļu infekciju, akūtu sinusītu, laringītu, nazofaringītu, sāpes mutē un rīklē, faringītu, faringotonsilītu, rinītu, sinusītu, tonsilītu, augšējo elpceļu vīrusu infekciju ^b Ietver bronhītu, vīrusu bronhītu, bakteriālu bronhītu un traheobronhītu ^c Ietver <i>Herpes simplex</i> un mutes herpes			

Reimatoīdais artrīts

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju infekciju biežums 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg grupā bija 27,4%, salīdzinot ar 20,9% placebo grupā. Metotreksāta (MTX) kontrolētos pētījumos infekciju biežums 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg monoterapijas grupā bija 19,5%, salīdzinot ar 24,0% MTX grupā. Kopējais infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā visos piecos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (2630 pacientu) bija 93,7 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju nopietnu infekciju biežums 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg grupā bija 1,2%, salīdzinot ar 0,6% placebo grupā. MTX kontrolētos pētījumos nopietnu infekciju biežums 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg monoterapijas grupā bija 0,6%, salīdzinot ar 0,4% MTX grupā. Kopējais nopietnu infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā visos piecos 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija 3,8 notikumi uz 100 pacientgadiem. Visbiežāk sastopamā nopietnā infekcija bija pneimonija. Nopietnu infekciju rādītājs saglabājās stabils ilgstošas iedarbības laikā.

Nopietnu infekciju rādītājs bija augstāks ≥ 75 gadus veciem pacientiem, taču dati ir ierobežoti.

Upadacitiniba nevēlamo blakusparādību infekciju biežums, salīdzinot ar placebo, bija: urīnceļu infekcijas (13,5%, salīdzinot ar 9,5%), pneimonija (0,5%, salīdzinot ar 0,3%), *herpes zoster* (0,7%, salīdzinot ar 0,2%), *herpes simplex* (0,8%, salīdzinot ar 0,5%) un mutes kandidoze (0,4%, salīdzinot ar < 0,1%). Lielākajā daļā *herpes zoster* gadījumu bija skarta tikai viena dermatoma, un tie nebija nopietni.

Oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi)

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju oportūnistisku infekciju biežums 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg grupā bija 0,5%, salīdzinot ar 0,3% placebo grupā. MTX kontrolētos pētījumos 12/14 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg monoterapijas grupā oportūnistisku infekciju nebija, salīdzinot ar 0,2% MTX grupā. Kopējais oportūnistisku infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā visos piecos 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija 0,6 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju līdz 12/14 nedēļām alanīna transamināzes (ALAT) un aspartāta transamināzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 x normas augšējās robežas (NAR) vismaz vienā mērījumā tika novērota 2,1% un 1,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar attiecīgi 1,5% un 0,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Lielākajā daļā gadījumu aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska un pārejoša.

MTX kontrolētos pētījumos līdz 12/14 nedēļām ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 x NAR vismaz vienā mērījumā tika novērota 0,8% un 0,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar attiecīgi 1,9% un 0,9% pacientu, kuri tika ārstēti ar MTX.

ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās tendences un sastopamība laika gaitā, iekļaujot ilgtermiņa pētījumus, saglabājās stabili.

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās

Upadacitiniba 15 mg terapija bija saistīta ar no devas atkarīgu lipīdu līmeņa, tajā skaitā kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un ABL holesterīna, paaugstināšanos. ZBL/ABL attiecība nemainījās. Paaugstināšanās tika novērota laikā no 2. līdz 4. terapijas nedēļai un saglabājās stabila ilgstošas terapijas laikā. Kontrolētajos pētījumos pacientiem, kuru sākotnējie rādītāji bija zemāki par noteiktajām robežvērtībām, tika novērota līmeņa paaugstināšanās virs noteiktajām robežvērtībām vismaz vienu reizi 12/14 nedēļu laikā (tajā skaitā pacientiem, kuriem novēroja vienu paaugstinātu rezultātu). Šo pacientu īpatsvars bija šāds:

- kopējais holesterīns $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% salīdzinot ar 31%, attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās;
- ZBL holesterīns $\geq 3,36$ mmol (130 mg/dl): 42% salīdzinot ar 19%, attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās;
- ABL holesterīns $\geq 1,03$ mmol (40 mg/dl): 89% salīdzinot ar 61%, attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās;
- triglicerīdi $\geq 2,26$ mmol (200 mg/dl): 25% salīdzinot ar 15%, attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās.

Kreatīna fosfokināze

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju līdz 12/14 nedēļām tika novērota CFK līmeņa paaugstināšanās. Par CFK līmeņa paaugstināšanos > 5 x normas augšējās robežas (NAR) 12/14 nedēļu laikā ziņoja 1,0% un 0,3% pacientu attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās. Lielākā daļa > 5 x NAR paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši, un terapijas pārtraukšana nebija vajadzīga. CFK vidējās vērtības palielinājās līdz 4. nedēļai, un vidējā palielināšanās bija 60 V/l 12. nedēļā, bet pēc tam paaugstinātais līmenis saglabājās stabils, tajā skaitā ilgstošas terapijas laikā.

Neitropēnija

Placebo kontrolētos pētījumos ar DMARD pamatterapiju līdz 12/14 nedēļām neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem 1000 šūnām/mm³ vismaz vienā mērījumā konstatēja 1,1% un $< 0,1\%$ pacientu attiecīgi upadacitiniba 15 mg un placebo grupās. Klīniskajos pētījumos terapija tika pārtraukta, ja ANC bija < 1000 šūnām/mm³ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neitrofilo leukocītu vidējais skaits samazinājās 4 - 8. nedēļu laikā. Samazināts neitrofilo leukocītu skaits saglabājās stabilā līmenī, kas bija zemāks par sākotnējo līmeni, tajā skaitā ilgstošas terapijas laikā.

Psoriātiskais artrīts

Kopumā drošuma profils, kas novērots pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, atbilda drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, biežāk tika novērota akne un bronhīts (attiecīgi

1,3 % un 3,9 %), salīdzinot ar placebo (attiecīgi 0,3 % un 2,7 %). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar upadacitinību kombinācijā ar MTX, nopietnas infekcijas tika novērotas biežāk nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar monoterapiju (attiecīgi 2,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem un 1,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem), kā arī aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (ALAT līmeņa paaugstināšanās 3. pakāpē un augstāki rādītāji, attiecīgi 1,4 % un 0,4 %). Nopietnu infekciju rādītājs bija augstāks ≥ 65 gadus veciem pacientiem, taču dati ir ierobežoti.

Ankilozējošais spondilīts

Kopumā drošuma profils, kas novērots pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, kuri tika ārstēti ar upadacitinību 15 mg, atbilda drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Netika konstatētas jaunas drošuma atrades.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Upadacitinibs klīniskajos pētījumos tika lietots devās, kas bija līdzvērtīgas AUC, lietojot 60 mg ilgstošās darbības tabletei vienu reizi dienā. Nevēlamās blakusparādības bija salīdzināmas ar tām, kas bija novērotas, lietojot mazākas devas, un specifiska toksiska iedarbība netika identificēta. Apmēram 90% asinsritē esošā upadacitiniba izdalījās 24 stundu laikā pēc devas lietošanas (klīniskajos pētījumos vērtēto devu diapazonā). Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt pacientu, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuriem rodas nevēlamas blakusparādības, jāsaņem atbilstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA44.

Darbības mehānisms

Janus kināzes (JAK) ir intracelulāri enzīmi, kas pārnes citokīnu vai augšanas faktoru signālus, kas ir iesaistīti visdažādākajos procesos šūnā, tajā skaitā iekaisuma reakcijā, hematopoēzē un imūnā kontrolē. JAK enzīmu grupā ietilpst četri enzīmi: JAK1, JAK2, JAK3 un TYK2, kas darbojas pāros, lai fosforilētu un aktivizētu transkripcijas signālu raidītājus un aktivatorus (STATs). Savukārt fosforilācija modulē gēna ekspresiju un šūnas funkcijas. JAK1 ir svarīga iekaisuma citokīnu signāliem, savukārt JAK2 ir svarīga eritrocītu nobriešanai, bet JAK3 signāli piedalās imūnajā kontrolē un limfocītu darbības nodrošināšanā.

Upadacitinibs ir selektīvs un atgriezenisks JAK inhibitors. Cilvēku šūnu analīzēs upadacitinibs inhibē pirmkārt JAK1 signālus vai arī JAK 1/3, ko nodrošina funkcionāla selektivitāte, salīdzinot ar citokīnu receptoriem, kuru signāliem izmanto JAK2 pārus.

Farmakodinamiskā iedarbība

IL-6 inducēta STAT3 inhibīcija un IL-7 inducēta STAT5 fosforilēšana

Veseliem brīvprātīgajiem upadacitiniba (tūlītējas iedarbības zāļu formas) lietošana izraisīja no devas un koncentrācijas atkarīgu IL-6 (JAK1/JAK2) inducētas STAT3 inhibīciju un IL-7 (JAK1/JAK3)

inducētas STAT5 fosforilēšanu pilnasinīs. Maksimālā inhibīcija tika novērota 1 stundu pēc devas lietošanas, un atgriezās gandrīz sākotnējā līmenī intervāla starp devām beigās.

Limfocīti

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu ārstēšana ar upadacitinibu bija saistīta ar nelielu, pārejošu vidējā ALS palielināšanos, no sākotnējā stāvokļa līdz pat 36. nedēļai, bet tas pakāpeniski atgriezās gandrīz vai pilnībā līdz sākotnējam līmenim, terapiju turpinot.

Augsti jutīgs CRO

Pacientiem ar reimatoīdo artrītu ārstēšana ar upadacitinibu bija saistīta ar augstas jutības CRO līmeņu paaugstināšanos, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, jau no 1. nedēļas, un tāds tas saglabājās, terapiju turpinot.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā efektivitāte un drošums tika vērtēti piecos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu reimatoīdo artrītu, kuri atbilda ACR/EULAR 2010 klasifikācijas kritērijiem (skatīt 3. tabulu). Daļībai pētījumā bija piemērotas personas vecumā no 18 gadiem. Pētījuma sākumā tika noteikts, ka jābūt vismaz 6 sāpīgām un 6 pietūkušām locītavām un pierādījumiem par sistēmisku iekaisumu, pamatojoties uz augstas jutības CRO līmeņu paaugstināšanos. Visos pētījumos ietilpa ilgtermiņa pagarinājumi līdz pat 5 gadiem.

Katra pētījuma primārajā analīzē tika iekļautas visas randomizētās pētāmās personas, kas saņēma vismaz 1 pētāmo zāļu devu, un kategoriju mērķa kritērijiem izmantoja trūkstošās vērtības aprēķināšanu personām bez atbildes reakcijas uz zālēm.

Visos 3. fāzes pētījumos upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā novērotā efektivitāte kopumā bija līdzīga tai, ko novēroja, lietojot 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā.

3. tabula. Klīnisko pētījumu kopsavilkums

Pētījuma nosaukums	Populācija (n)	Terapijas grupas	Galvenie iznākumi
SELECT-EARLY	Ar MTX iepriekš neārstēti ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinibs 15 mg • Upadacitinibs 30 mg • MTX <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primārais mērķa kritērijs: klīniskā remisija (DAS28-CRO) 24. nedēļā • Zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO) • ACR50 • Radiogrāfiski noteikta progresēšana (<i>mTSS</i>) • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinibs 15 mg • Upadacitinibs 30 mg • MTX <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primārais mērķa kritērijs: zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO) 14. nedēļā • Klīniskā remisija (DAS28-CRO) • ACR20 • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • SF-36 PCS • Rīta stīvums

SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinibs 15 mg • Upadacitinibs 30 mg • Placebo <p>Tradicionāli lietotu DMARD pamatterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primārais mērķa kritērijs: zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO) 12. nedēļā • Klīniskā remisija (DAS28-CRO) • ACR20 • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • SF-36 PCS • Zema slimības aktivitāte (CDAI) • Rīta stīvums • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinibs 15 mg • Placebo • Adalimumabs 40 mg <p>MTX pamatterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primārais mērķa kritērijs: klīniskā remisija (DAS28-CRP) 12. nedēļā • Zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO) • ACR20 • Zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO), salīdzinot ar adalimumabu • Radiogrāfiski noteikta progresēšana (<i>mTSS</i>) • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • SF-36 PCS • Zema slimības aktivitāte (CDAI) • Rīta stīvums • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinibs 15 mg • Upadacitinibs 30 mg • Placebo <p>Pamatterapija Tradicionāli lietoti DMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primārais mērķa kritērijs: zema slimības aktivitāte (DAS28-CRO) 12. nedēļā • ACR20 • Fiziskās funkcijas (<i>HAQ-DI</i>) • SF-36 PCS

Saīsinājumi: ACR20 (vai 50) = $\geq 20\%$ (vai $\geq 50\%$) uzlabojums saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (*American College of Rheumatology*) kritērijiem; bDMARD = bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošas pretreimatisma zāles (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drug*), CRO = C-reaktīvais proteīns, DAS28 = slimības aktivitātes vērtējums 28 locītavām (*Disease Activity Score 28 joints*), *mTSS* = modificēts kopējais *Sharp* vērtējums (*modified Total Sharp Score*), csDMARD = tradicionālās sintētiskās slimību modificējošās pretreimatisma zāles (*conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug*), *HAQ-DI* = Veselības novērtēšanas anketa darba nespējas indekss (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), SF-36 PCS = īsā (36) (*short form*) fiziskās komponentes kopsavilkuma (*Physical Component Summary*) veselības anketa (SF-36), CDAI = klīniskais slimības aktivitātes indekss (*Clinical Disease Activity Index*), FACIT-F = hronisku slimību terapijas funkcionālais novērtējums – noguruma rādītājs (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*), IR = nepietiekama atbildes reakcija, MTX = metotreksāts, n = randomizēto pacientu skaits.

^a Pacienti iepriekš nebija ārstēti ar MTX vai bija saņēmuši ne vairāk par 3 iknedēļas MTX devām.

^b Pacientiem bija negatīva atbildes reakcija uz MTX.

^c Pacienti, kuriem bija neadekvāta reakcija uz tradicionāli lietotajiem sintētiskajiem DMARD; pacienti, kas iepriekš lietojuši ne vairāk par vienu bioloģiskas izcelsmes DMARD (līdz 20% pacientu), drīkstēja piedalīties pētījumā, ja lietošanas periods bija ierobežots (< 3 mēnešiem) vai arī viņiem bija jāpārtrauc bioloģiskas izcelsmes DMARD lietošana nepanesības dēļ.

^d Pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz MTX; pacienti, kas iepriekš lietojuši ne vairāk par vienu bioloģiskas izcelsmes DMARD (izņemot adalimumabu) (līdz 20% pētīto pacientu) drīkstēja piedalīties pētījumā, ja lietošanas periods bija ierobežots (< 3 mēnešiem) vai arī viņiem bija jāpārtrauc bioloģiskas izcelsmes DMARD lietošana nepanesības dēļ.

^e Pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu bioloģiskas izcelsmes DMARD vai tā nepanesība.

Klīniskā atbildes reakcija

Remisija un zema slimības aktivitāte

Klīniskajos pētījumos nozīmīgi lielāks ar upadacitinibu 15 mg ārstēto pacientu procentuālais īpatsvars sasniedza zemu slimības aktivitāti (DAS28-CRO $\leq 3,2$) un klīnisko remisiju (DAS28-CRO $< 2,6$), salīdzinot ar placebo, MTX un adalimumabu (4. tabula). Salīdzinot ar adalimumabu, SELECT-COMPARE tika sasniegti nozīmīgi augstāki zemas slimības aktivitātes rādītāji 12 nedēļā. Kopumā zema slimības aktivitāte un zemi klīnisko remisiju līmeņi saglabājās pacientu populācijās neatkarīgi no tā, vai viņi lietoja MTX.

ACR atbildes reakcija

Visos pētījumos ar upadacitinibu 15 mg ārstēto pacientu vidū to, kuri 12. nedēļā sasniedza ACR20, ACR50 un ACR70, bija vairāk nekā placebo, MTX vai adalimumaba lietotāju vidū (4. tabula). Laiks līdz efektivitātes izpausmei bija ātrs visiem rādītājiem, ar izteiktāku atbildes reakciju attiecībā uz ACR20 jau no 1. nedēļas. Tika novērotas ilgstošas atbildes reakcijas (ar MTX vai bez tā) ar ACR20/50/70 atbildes reakciju saglabāšanos vismaz 1 gadu.

Ārstēšanas ar upadacitinibu 15 mg monoterapijā vai kombinācijā ar tradicionāli lietotajiem sintētiskajiem DMARD rezultāts bija individuālo ACR komponentu, tajā skaitā sāpju un pietūkušu locītavu skaita, pacienta un ārsta vispārējā vērtējuma, HAQ-DI, sāpju vērtējuma un hsCRO uzlabošanās.

4. tabula. Atbildes reakcija un remisija

Pētījums	SELECT EARLY Iepriekš neārstēti ar MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Nedēļa											
LDA DAS28-CRO $\leq 3,2$ (% pacientu)											
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-CRO $< 2,6$ (% pacientu)											
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 (% pacientu)											
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,h}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% pacientu)											
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 (% pacientu)											

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 (% pacientu)											
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>Saīsinājumi: ACR20 (vai 50 vai 70) = ≥ 20% (vai ≥ 50% vai ≥ 70%) uzlabojums saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (<i>American College of Rheumatology</i>) kritērijiem; ADA = adalimumabs; CDAI = klīniskais slimības aktivitātes indekss (<i>Clinical Disease Activity Index</i>); CR = klīniska remisija; CRO = C-reaktīvais proteīns, DAS28 = slimības aktivitātes vērtējums 28 locītavām (<i>Disease Activity Score 28 joints</i>); IR = nepietiekama atbildes reakcija; LDA = zema slimības aktivitāte; MTX = metotreksāts; PBO = placebo; UPa= upadacitinibs</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 daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>^f daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>^g nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>^h nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu</p> <p>ⁱ nominālā $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu</p> <p>^j nominālā $p < 0,05$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu</p> <p>^k nomināls $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>^l nomināls $p < 0,05$ upadacitinibs salīdzinājumā ar MTX</p> <p>Piezīme: 48. nedēļas dati ir iegūti no pilnas analīzes kopas (<i>full analysis set – FAS</i>) datu analīzes randomizētās grupās, izmantojot trūkstošo vērtību aprēķināšanu personām bez atbildes reakcijas uz zālēm.</p>											

Radiogrāfiska reakcija

Locītavu strukturālo bojājumu progresēšanas inhibīciju novērtēja, izmantojot kopējo modificētās *Sharp* skalas novērtējuma punktu skaitu (*mTSS*) un tās komponentus, eroziju skalas novērtējuma punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitu 24./26. nedēļā un 48. nedēļā SELECT-EARLY un SELECT-COMPARE pētījumā.

Ārstēšanas ar upadacitinibu 15 mg kombinācijā ar MTX rezultāts bija ievērojami lielāka locītavu strukturālo bojājumu progresēšanas inhibīcija, nekā lietojot placebo pētījumā SELECT-COMPARE, un lietojot upadacitinibu monoterapijā, salīdzinot ar MTX pētījumā SELECT-EARLY (5. tabula). Eroziņas un locītavas spraugas sašaurināšanās vērtējumi atbilda kopējam novērtējumu punktu skaitam. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem nebija radiogrāfiskas progresēšanas (*mTSS* izmaiņas ≤ 0), bija ievērojami augstāks upadacitiniba 15 mg lietotāju grupā abos pētījumos.

5. tabula. Radioloģiskās izmaiņas

Pētījums	SELECT EARLY Iepriekš neārstēti ar MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Terapijas grupa					
Modificētais kopējais Sharp novērtējuma punktu skaits, vidējās izmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli					
24. nedēļa ^{b/26} ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. nedēļa	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Pacientu bez radiogrāfiskas progresēšanas procentuālais īpatsvars^d					
24. nedēļa ^{b/26} ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. nedēļa	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; IR = neatbilstoša atbildes reakcija; MTX = metotreksāts; PBO = placebo; UPA= upadacitinibs					
^a Visi placebo dati 48. nedēļā, kas iegūti, izmantojot lineāru ekstrapolāciju					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Nav progresēšanas, kas definēts kā <i>mTSS</i> izmaiņas ≤ 0					
^e nominālā p ≤ 0,001 upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX					
^f daudzveidības kontrolēta p ≤ 0,01 upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX					
^g daudzveidības kontrolēta p ≤ 0,001 upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX					

Fiziskās funkcijas atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Vērtējot pēc *HAQ-DI*, ārstēšana ar upadacitinibu 15 mg monoterapijā vai kombinācijā ar citiem tradicionāli lietotajiem sintētiskajiem DMARD izraisīja lielāku fiziskās funkcijas uzlabošanos salīdzinājumā ar visām salīdzinājuma zālēm (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. *HAQ-DI* vērtējuma vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli^{a,b}

Pētījums	SELECT EARLY Iepriekš neārstēti ar MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	M T X	UPA 15 m g	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 m g
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Sākotnējā stāvokļa novērtējuma punktu skaits, vidējais	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. nedēļa ^{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
24. nedēļa ^{e/26} ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; HAQ-DI = Veselības novērtēšanas anketa darba nespējas indekss (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); IR = nepietiekama atbildes reakcija; MTX = metotreksāts; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs

^a Norādītie dati ir vidējās vērtības

^b Veselības novērtēšanas anketas invaliditātes indekss: 0 = vislabākais, 3 = vissliktākais; 20 jautājumi; 8 kategorijas: ģērbšanās un pašaprūpe, piecelšanās, ēšana, staigāšana, higiēna, aizsniegšanās, satvēriens un aktivitātes.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX

^h nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX

ⁱ nominālā $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu

Pētījumos SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT un SELECT-COMPARE ārstēšanas ar upadacitinibu 15 mg rezultātā nozīmīgi vairāk mazinājās locītavu rīta stīvuma vidējais ilgums, salīdzinot ar placebo vai MTX.

Klīniskajos pētījumos ar upadacitinibu ārstētie pacienti ziņoja par pacienta dzīves kvalitātes nozīmīgu uzlabošanos, ko noteica, pamatojoties uz īsās (36) veselības anketas (*Short Form (36) Health Survey (SF-36)*) fiziskās komponentes kopsavilkumu, salīdzinot ar placebo vai MTX. Turklāt ar upadacitinibu ārstētie pacienti ziņoja par nozīmīgu noguruma samazināšanos, salīdzinot ar placebo, ko noteica, izmantojot hronisku slimību terapijas funkcionālā novērtējuma noguruma novērtējuma punktu skaitu (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F)*).

Psoriātiskais artrīts

Upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā efektivitāte un drošums tika vērtēti divos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem no 18 gadu vecuma ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu psoriātisko artrītu. Visiem pacientiem vismaz 6 mēnešus bija aktīvs psoriātiskais artrīts, pamatojoties uz Psoriātiskā artrīta klasifikācijas (*CASPAR*) kritērijiem, vismaz 3 sāpīgas locītavas un vismaz 3 pietūkušas locītavas, kā arī aktīva perēkļainā psoriāze vai perēkļainā psoriāze anamnēzē. Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā sasniedza ACR20 atbildes reakciju.

SELECT-PsA 1 pētījums bija 24 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 1705 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija vai nepanesība pret vismaz vienu nebioloģisku DMARD. Sākotnēji 1393 (82 %) pacientu vienlaikus lietoja vismaz vienu nebioloģisku DMARD; 1084 (64 %) pacientu vienlaikus saņēma tikai MTX; bet 311 (18 %) pacientu saņēma monoterapiju. Pacienti saņēma upadacitinibu 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā, adalimumabu vai placebo. 24. nedēļā visiem pacientiem, kas tika randomizēti saņemt placebo, maskētā veidā tika nomainīta terapija uz upadacitinibu 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā. SELECT-PsA 1 pētījums ietvēra ilgtermiņa pagarinājumu līdz pat 5 gadiem.

SELECT-PsA 2 pētījums bija 24 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 642 pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija vai nepanesība pret vismaz vienu bioloģisku DMARD. Sākotnēji 296 (46 %) pacientu vienlaikus lietoja vismaz vienu nebioloģisku DMARD; 222 (35 %) pacientu vienlaikus saņēma tikai MTX; bet 345 (54 %) pacientu saņēma monoterapiju. Pacienti saņēma upadacitinibu 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā vai placebo. 24. nedēļā visiem pacientiem, kas tika

randomizēti saņemt placebo, maskētā veidā tika nomainīta terapija uz upadacitinibu 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā. SELECT-PsA 2 pētījums ietvēra ilgtermiņa pagarinājumu līdz pat 3 gadiem.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos statistiski nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kura tika ārstēta ar upadacitinibu 15 mg, 12. nedēļā sasniedza ACR20 atbildes reakciju, salīdzinot ar placebo (7. tabula). Laiks līdz efektivitātes izpausmei bija ātrs visiem rādītājiem, ar izteiktāku atbildes reakciju attiecībā uz ACR20 jau no 2. nedēļas.

Ārstējot ar upadacitinibu 15 mg, tika novērots individuālo ACR komponentu uzlabojums, ieskaitot jutīgu/sāpīgu un pietūkušu locītavu skaitu, pacienta un ārsta vispārējo novērtējumu, HAQ-DI, sāpju novērtējumu un hsCRO, salīdzinājumā ar placebo.

Pētījumā SELECT-PsA 1 tika pierādīts, ka upadacitinibs 15 mg ir vismaz tikpat efektīvs kā adalimumabs, vērtējot pēc tādu pacientu īpatsvara, kuriem 12. nedēļā bija sasniegta ACR20 atbildes reakcija, tomēr pārākums salīdzinājumā ar adalimumabu netika pierādīts.

Abos pētījumos konsekventas atbildes reakcijas tika novērotas atsevišķi vai kombinācijā ar metotreksātu gan attiecībā uz primārajiem, gan uz sekundārajiem mērķa kritērijiem.

Upadacitiniba 15 mg efektivitāte tika pierādīta neatkarīgi no novērtētajām apakšgrupām, ieskaitot sākotnējo KMI, sākotnējo hsCRO un iepriekšējo nebioloģisko DMARD skaitu (≤ 1 vai > 1).

7. tabula. Klīniskā atbildes reakcija SELECT-PsA 1 un SELECT-PsA 2 pētījumos

Pētījums	SELECT-PsA 1 nebioloģiskas 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, % pacientu (95 % TI)					
12. nedēļa	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	35 (28, 41) ^{d,e}			33 (24, 42) ^{d,e}	
24. nedēļa	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. nedēļa		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % pacientu (95 % TI)					
12. nedēļa	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. nedēļa	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. nedēļa		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % pacientu (95 % TI)					
12. nedēļa	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. nedēļa	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. nedēļa		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % pacientu (95 % TI)					
12. nedēļa	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. nedēļa	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. nedēļa		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Entezīta izzušana (LEI = 0), % pacientu (95 % TI)^a					
12. nedēļa	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. nedēļa	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. nedēļa		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)

Daktilīta izzušana (LDI = 0), % pacientu (95 % TI)^b					
12. nedēļa	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. nedēļa	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. nedēļa		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % pacientu (95 % TI)^c					
16. nedēļa	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. nedēļa	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. nedēļa		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % pacientu (95 % TI)^c					
16. nedēļa	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. nedēļa	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. nedēļa		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Saīsinājumi: ACR20 (vai 50, vai 70) = $\geq 20\%$ (vai $\geq 50\%$, vai $\geq 70\%$) uzlabojums saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas kritērijiem, ADA = adalimumabs; bDMARD = bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošas pretreimatisma zāles; IR = pacients, kuram ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija; MDA = minimāla slimības aktivitāte; PASI75 (vai 90) = $\geq 75\%$ (vai $\geq 90\%$) uzlabojums psoriāzes laukuma un smaguma indeksā; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs

Pacienti, kuri pārtrauca randomizēto ārstēšanu vai par kuriem trūka datu novērtēšanas nedēļā, analizēs tika uzskatīti par pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija. Attiecībā uz MDA, entezīta izzušanu un daktilīta izzušanu 24./56. nedēļā, 16. nedēļā izglābtās pētāmās personas analizē tika uzskatītas par pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija.

^a Pacientiem ar entezītu sākotnējā stāvoklī (n = 241, 270, un 265, attiecīgi SELECT-PsA 1 pētījumā un n = 144 un 133 attiecīgi SELECT-PsA 2 pētījumā)

^b Pacientiem ar daktilītu sākotnējā stāvoklī (n = 126, 136, un 127, attiecīgi SELECT-PsA 1 pētījumā un n = 64 un 55 attiecīgi SELECT-PsA 2 pētījumā)

^c Pacientiem ar $\geq 3\%$ BSA psoriāzi sākotnējā stāvoklī (n = 211, 214, un 211, attiecīgi SELECT-PsA 1 pētījumā un n = 131 un 130 attiecīgi SELECT-PsA 2 pētījumā)

^d primārais mērķa kritērijs

^e daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo

^f daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu (līdzvērtības tests)

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

SELECT-PsA 1 pētījumā strukturālo bojājumu progresēšanas inhibīciju noteica radiogrāfiski 24. nedēļā un novērtēja kā izmaiņas starp kopējo modificēto *Sharp* skalas punktu skaitu (*mTSS*) un tā komponentiem, erozijas skalas punktu skaitu un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaitu.

Ārstēšana ar upadacitinibu 15 mg izraisīja statistiski nozīmīgi lielāku strukturālo locītavu bojājumu progresēšanas inhibīciju 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo (8. tabula). Erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās punktu skaits atbilda kopējiem rādītājiem. Pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas (*mTSS* izmaiņas $\leq 0,5$) 24. nedēļā bija lielāks lietojot upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar placebo.

8. tabula. Radiogrāfiskas izmaiņas SELECT-PsA 1 pētījumā

Ārstēšanas grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modificētais kopējais <i>Sharp</i> novērtējuma punktu skaits, vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (95 % TI)			
24. nedēļa	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
56. nedēļa ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Pacientu īpatsvars bez radiogrāfiskas progresēšanas^b, % (95% TI)			
24. nedēļa	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
56. nedēļa ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs ^a Visi placebo dati 56. nedēļā, kas iegūti, izmantojot lineāru ekstrapolāciju ^b Nav progresēšanas, kas definēts kā <i>mTSS</i> izmaiņas ≤ 0,5 ^c daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo			

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie rezultāti

SELECT–PsA 1 pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem tika novērota statistiski nozīmīga fizisko funkciju uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, to novērtējot pēc *HAQ-DI* 12. nedēļā (-0,42 [95 % TI: -0,47, -0,37]) salīdzinājumā ar placebo (-0,14 [95 % TI: -0,18, -0,09]); uzlabojums pacientiem, kas ārstēti ar adalimumabu bija -0,34 (95 % TI: -0,38, -0,29). SELECT–PsA 2 pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem tika novērota statistiski nozīmīga uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, to novērtējot pēc *HAQ-DI* 12. nedēļā (-0,30 [95 % TI: -0,37, -0,24]) salīdzinājumā ar placebo (-0,10 [95 % TI: -0,16, -0,03]). Fizisko funkciju uzlabošanās abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja pēc SF-36v2. Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar placebo, fizisko komponentu kopsavilkuma rādītājā 12. nedēļā tika novērots statistiski nozīmīgs lielāks uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar placebo, 12 nedēļā bija statistiski nozīmīga noguruma mazināšanās, mērot pēc FACIT-F punktu skaita, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Par psoriātisko spondilītu tika ziņots 31 % un 34 % pacientu sākotnējā stāvoklī attiecīgi SELECT–PsA 1 un SELECT–PsA 2 pētījumā. Pacientiem ar psoriātisko spondilītu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma placebo, uzlabojās Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASDAI) rādītāji 24. nedēļā attiecībā pret sākotnējo stāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Ankilozējošais spondilīts

Upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā efektivitāte un drošums tika vērtēti randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, pamatojoties uz Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksu (BASDAI) ≥ 4 un pacienta kopējo muguras sāpju vērtējumu ≥ 4. Pētījumā ietilpa ilgtermiņa pagarinājums līdz pat 2 gadiem.

SELECT–AXIS 1 pētījums bija 14 nedēļu ilgs pētījums, kurā piedalījās 187 ankilozējošā spondilīta pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju uz vismaz diviem nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai nepanesību vai kontrindikācijām pret nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem un kuri

iepriekš nebija pakļauti bioloģisko DMARD iedarbībai. Pacienti sākotnēji ankilozējošā spondilīta simptomi vidēji bija 14,4 gadus un aptuveni 16 % pacientu vienlaikus lietoja csDMARD. Pacienti saņēma upadacitinibu 15 mg vienu reizi dienā vai placebo. 14. nedēļā visiem pacientiem, kas tika randomizēti saņemt placebo, tika nomainīta terapija uz upadacitinibu 15 mg vienu reizi dienā. Primārais vērtētais raksturlielums bija to pacientu īpatsvars, kuri 14. nedēļā sasniedza Spondiloartrīta starptautiskās biedrības 40 (ASAS40) atbildes reakcijas novērtējumu.

Klīniskā atbildes reakcija

SELECT–AXIS 1 pētījumā nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kura tika ārstēta ar upadacitinibu 15 mg, sasniedza ASAS40 atbildes reakciju 14. nedēļā, salīdzinot ar placebo (9. tabula). Skaitliska atšķirība starp terapijas grupām tika novērota 2. nedēļā, un atbildes reakcija saglabājās līdz 64. nedēļai.

Ārstējot ar upadacitinibu 15 mg, tika novērots individuālo ASAS komponentu uzlabojums (pacienta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums, kopējais muguras sāpju novērtējums, iekaisums un funkcija) un citu slimības aktivitātes rādītāju uzlabojums, ieskaitot hsCRO 14. nedēļā, salīdzinot ar placebo.

Upadacitiniba 15 mg efektivitāte tika pierādīta neatkarīgi no novērtētajām apakšgrupām, ieskaitot dzimumu, sākotnējo KMI, AS simptomu ilgumu un sākotnējo hsCRO.

9. tabula. Klīniskā atbildes reakcija SELECT–AXIS 1 pētījumā

Ārstēšanas grupa	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40, % pacientu (95 % TI)^a		
14. nedēļa	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}	
ASAS20, % pacientu (95 % TI)^a		
14. nedēļa	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^e
ASAS daļēja remisija, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^e
BASDAI 50, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ASDAS-CRP pētījumā (95 % TI)		
14. nedēļa	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^e
ASDAS neaktīva slimība, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e
ASDAS zema slimības aktivitāte, % pacientu (95 % TI)^f		
14. nedēļa	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^e
ASDAS nozīmīgs uzlabojums, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e
Saīsinājumi: ASAS20 (vai ASAS40) = Spondiloartrīta starptautiskās biedrības novērtējuma uzlabojums par ≥ 20 % (vai ≥ 40 %); ASDAS-CRP = ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs C-reaktīvais proteīns; BASDAI = Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs		
^a ASAS20 (ASAS40) atbildes reakcija ir definēta kā uzlabojums par ≥ 20 % (≥ 40 %) un absolūts uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli par ≥ 1 (≥ 2) vienību(-ām) (diapazonā no 0 līdz 10) ≥ 3 no 4 domēniem (pacienta vispārējais novērtējums, kopējais muguras sāpju novērtējums, funkciju un iekaisuma novērtējums) un nepasliktināšanās potenciālajā atlikušajā domēnā (definēta kā pasliktināšanās par ≥ 20 % un ≥ 1 vienību		

ASAS20 gadījumā vai kā pasliktināšanās par > 0 vienību ASAS40 gadījumā).

^b primārais mērķa kritērijs

^c daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo

^d daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo

^e daudzveidības nekontrolēts salīdzinājums

^f *post-hoc* analīze, daudzveidības nekontrolēta

Attiecībā uz binārajiem mērķa kritērijiem 14. nedēļas rezultāti ir balstīti uz pacientu bez

atbildes reakcijas imputācijas analīzi. Nepārtrauktai mērķa kritēriju nodrošināšanai

14. nedēļas rezultāti ir balstīti uz mazāko kvadrātu vidējo izmaiņu līmeni salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, izmantojot jauktus modeļus atkārtotu mērījumu analīzei.

Fizisko funkciju atbildes reakcija

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar upadacitinību 15 mg, novēroja būtisku fizisko funkciju uzlabošanos attiecībā pret sākotnējo stāvokli, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc BASFI rādītāja 14. nedēļā.

Objektīvs iekaisuma rādītājs

Iekaisuma pazīmes novērtēja ar MRI un izteica kā izmaiņas mugurkaula SPARCC rādītājā attiecībā pret sākotnējo stāvokli. Pacientiem, kuri saņēma 15 mg upadacitinību, 14. nedēļā bija vērojams nozīmīgs mugurkaula iekaisuma pazīmju samazinājums salīdzinājumā ar placebo grupas pacientiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus RINVOQ vienā vai vairākās hroniska idiopātiska artrīta (tajā skaitā reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, spondiloartrīta un juvenilā idiopātiskā artrīta) pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Upadacitinība iedarbība plazmā ir proporcionāla devai terapeitiskajā devu intervālā. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 4 dienu laikā ar minimālu uzkrāšanos pēc vairākkārtējas lietošanas vienu reizi dienā.

Uzsūkšanās

Pēc upadacitinība ilgstošās darbības tablešu lietošanas upadacitinibs uzsūcas, un T_{max} mediāna ir no 2 līdz 4 stundām. Upadacitinība lietošana vienlaicīgi ar treknu maltīti klīniski nozīmīgi neietekmēja upadacitinība iedarbību (AUC palielinājās par 29% un C_{max} par 39%). Klīniskajos pētījumos upadacitinibs tika lietots neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu). *In vitro* upadacitinibs ir izplūdes transportproteīnu P-gp un BCRP substrāts.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās 52% upadacitinība. Upadacitinibs vienmērīgi sadalās starp plazmu un asins šūnām, par ko liecina attiecība starp asinīm un plazmu 1,0.

Biotransformācija

Upadacitinība metabolisms notiek ar CYP3A4 līdzdalību, bet tajā, iespējams, ir nedaudz iesaistīts CYP2D6. Upadacitinība farmakoloģiskā aktivitāte ir attiecināma uz primāro savienojumu. Pētījumā cilvēkiem, lietojot radioloģiski iezīmētu preparātu, neizmainīts upadacitinibs veidoja 79% kopējās plazmas radioaktivitātes, savukārt galvenais metabolīts (monooksidācijas, kam sekoja glikuronizācija,

produkts) veidoja 13% kopējās plazmas radioaktivitātes. Aktīvi upadacitiniba metabolīti nav identificēti.

Eliminācija

Pēc vienas devas [¹⁴C]-upadacitiniba tūlītējas iedarbības šķīduma ievadīšanas, upadacitinibs tika eliminēts galvenokārt neizmainītas aktīvās vielas veidā ar urīnu (24%) un fēcēm (38%). Aptuveni 34% upadacitiniba devas tika izvadīti metabolītu veidā. Upadacitiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no 9 līdz 14 stundām.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēja upadacitiniba iedarbību. Salīdzinot ar pētāmajām personām, kuru nieru darbība bija normāla, upadacitiniba AUC bija par 18%, 33% un 44% lielāks pacientiem ar attiecīgi viegliem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums no 60 līdz 89 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums no 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²) un smagiem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums no 15 līdz 29 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Pētāmajām personām ar nieru darbības traucējumiem upadacitiniba C_{max} bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Viegli (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un vidēji smagi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēja upadacitiniba iedarbību. Pētāmajām personām ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem upadacitiniba AUC bija attiecīgi par 28% un 24% lielāks nekā pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Upadacitiniba C_{max} pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija tāda pati, bet pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem – par 43% lielāka nekā pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Upadacitinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Upadacitiniba farmakokinētika pediatrikajā populācijā vēl nav vērtēta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Būtiski faktori

Vecumam, dzimumam, ķermeņa masai, rasei un etniskajai izcelsmei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz upadacitiniba iedarbību. Upadacitiniba farmakokinētika reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta pacientiem ir vienāda.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām upadacitinibs nebija kancerogēns iedarbības līmeņos (pamatojoties uz AUC), kas pārsniedza klīnisko devu 15 mg attiecīgi aptuveni 4 reizes (*Sprague-Dawley* žurku tēviņiem) un aptuveni 10 reizes (*Sprague-Dawley* žurku mātītēm). Upadacitinibs nebija kancerogēns 26 nedēļas ilgā kancerogenitātes pētījumā ar CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic transgēnām pelēm.

Upadacitinibs nebija ne mutagēns, ne arī genotoksisks, pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* gēnu mutāciju un hromosomu aberāciju testiem.

Upadacitinibs devās līdz 50 mg/kg/dienā tēviņiem un 75 mg/kg/dienā mātītēm neietekmēja žurku auglību un agrīnu embriogēnēzi. Šajā pētījumā ar žurkām biežāk sastopamā ar devu saistītā augļu

rezorbcija, kas izpaudās kā pēcimplantācijas zudums, lietojot 25 un 75 mg/kg/dienā, tika skaidrota ar upadacitiniba negatīvo ietekmi uz attīstību/tā teratogēno iedarbību. Upadacitinibs bija teratogēns gan žurkām, gan trušiem. Žurku pre-/postnatālās attīstības pētījumos netika konstatēta ietekme uz mātīti, atnešanos, laktāciju un mātītes uzvedību vai arī uz pēcnācējiem.

Pēc upadacitiniba ievadīšanas laktējošām žurkām upadacitiniba koncentrācija pienā laika gaitā bija paralēla koncentrācijai plazmā, bet iedarbība pienā bija aptuveni 30 reizes lielāka nekā mātes plazmā. Aptuveni 97% ar zālēm saistītā materiāla pienā bija sākotnējās zāles.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Mannīts
Vīnskābe
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Makrogols
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzelzs oksīds, melnais (E172)
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Ilgstošās darbības tabletes blisteros: 2 gadi
Ilgstošās darbības tabletes pudelēs: 3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā vai pudelē, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna – alumīnija kalendārie blisteri iepakojumos ar 28 vai 98 ilgstošās darbības tabletēm, vai vairāku kastīšu iepakojumi ar 84 (3 iepakojumi pa 28) ilgstošās darbības tabletēm.

ABPE pudeles ar desikantu un polipropilēna vāciņu kartona kasītē, kurā ir 30 ilgstošās darbības tabletes.

Iepakojuma lielums: 1 pudele (30 ilgstošās darbības tabletes) vai 3 pudeles (90 ilgstošās darbības tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

un

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši, ja saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms RINVOQ laišanas tirgū katrā dalībvalstī ir jāvienojas ar valsts nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Programmas mērķis ir uzlabot veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par nopietnu oportūnistisku infekciju risku, tajā skaitā tuberkulozi (TB), *herpes zoster*, augļa malformāciju (grūtniecības risks), nopietniem kardiovaskulāriem notikumiem un DVT, un par to, kā kontrolēt šos riskus.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā RINVOQ tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri, varētu parakstīt, izsniegt vai lietot RINVOQ, būtu pieejami/tiktu nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

Izglītojošiem materiāliem ārstam jā satur:

- Zaļu apraksts,
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem,
- Pacienta brīdinājuma kartīte (PBK).

Rokasgrāmatai veselības aprūpes speciālistiem jā satur šāda galvenā informācija:

- vispārēja ievadinformācija par veselības aprūpes speciālista materiālos ietvertu būtisko informāciju, kas palīdzētu diskusijā ar pacientu, parakstot upadacitinību.

Šī brošūra arī informē par pasākumiem, kurus var veikt, lai pacientam samazinātu galvenos upadacitinība riskus;

- Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem informēt pacientus par PBK nozīmi;
- *Nopietnu un oportūnistisku infekciju risks, ieskaitot TB*
 - informācija par infekciju risku upadacitinība lietošanas laikā;
 - sīkāka informācija par to, kā samazināt infekciju risku ar konkrētiem klīniskiem pasākumiem (kādi laboratoriskie rādītāji jāizmanto, lai uzsāktu upadacitinība lietošanu, veiktu TB skrīningu un nodrošinātu pacientu imunizāciju atbilstoši vietējām vadlīnijām, un upadacitinība lietošanas pārtraukšanu, ja rodas infekcija);
 - informācija par izvairīšanos no dzīvo vakcīnu izmantošanas (t.i., Zostavax) pirms ārstēšanas uzsākšanas ar upadacitinību un ārstēšanas laikā;
 - detalizēti norādījumi pacientiem par infekcijas pazīmēm/simptomiem, kas jāzina, lai pacienti varētu nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.
- *Herpes zoster risks*
 - informācija par *Herpes zoster* risku ārstēšanas laikā ar upadacitinību;
 - detalizēti norādījumi pacientiem par infekcijas pazīmēm/simptomiem, kas jāzina, lai pacienti varētu nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.
- *Augļa malformācijas risks*
 - informācija par upadacitinība teratogenitāti dzīvniekiem;
 - sīkāka informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz turpmāk minēto: upadacitinība ir kontrindicēta grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi gan ārstēšanas laikā, gan 4 nedēļas pēc upadacitinība terapijas pēdējās devas lietošanas, kā arī jāiesaka pacientēm nekavējoties informēt veselības aprūpes speciālistu, ja viņas uzskata, ka varētu būt stāvoklī vai ja ir apstiprināta grūtniecība.
- *Nopietnu kardiovaskulāru notikumu risks*
 - informācija par paaugstinātu nopietnu kardiovaskulāru notikumu risku pacientiem ar imūnsistēmas izraisītām iekaisuma slimībām un nepieciešamību apsvērt tipiskus KV riska faktorus (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija), ārstējot pacientus;
 - informācija par nopietnu kardiovaskulāru notikumu risku ārstēšanas laikā ar upadacitinību;
 - informācija par hiperlipidēmijas risku upadacitinība terapijas laikā;

- norādījumi par lipīdu līmeņa kontroli un paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanu saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.
- *DVT risks*
 - riska faktoru, kas var palielināt pacienta DVT risku un attiecībā uz kuriem jāievēro piesardzība, lietojot upadacitinību;
 - informācija par DVT risku upadacitinība lietošanas laikā;
 - norādījumi par nepieciešamību pārtraukt upadacitinība lietošanu, DVT novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu, ja attīstās dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas klīniskās pazīmes.
- norādījumi par to, kā piekļūt digitālai veselības aprūpes speciālista informācijai;
- norādījumi par to, kur ziņot par blakusparādībām.

Izglītojošiem materiāliem pacientiem jāsaturo:

- lietošanas instrukcija pacientam;
- pacienta brīdinājuma kartīte.
- **Pacienta brīdinājuma kartītei** jāsaturo šāda galvenā informācija:
 - upadacitinība izrakstītāja kontaktinformācija;
 - norādījumi, ka pacienta brīdinājuma kartīte ir jānēsā līdz pastāvīgi un jāuzrāda veselības aprūpes speciālistam, kas ir iesaistīts pacienta aprūpē (piemēram, ārstiem, kuri nav izrakstījuši upadacitinību, neatliekamās palīdzības nodaļas ārstiem utt.);
 - infekciju pazīmju/simptomu apraksts, par kurām ir jāzina pacientam, lai varētu meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību:
 - informācija pacientam un viņa veselības aprūpes speciālistiem par risku, kas saistīts ar dzīvām vakcīnām, ja tās ievada upadacitinība terapijas laikā;
 - informācija par riskiem, kuriem pacientam un viņa veselības aprūpē iesaistītajiem speciālistiem jāpievērš uzmanība, tajā skaitā:
 - lipīdu līmeņa plazmā paaugstināšanās un nepieciešamība kontrolēt to līmeni un piemērot lipīdu līmeni pazeminošu terapiju;
 - atgādinājums lietot kontracepciju un ka upadacitinība ir kontrindicēta grūtniecības laikā un ka jāinformē veselības aprūpes speciālists gadījumā, ja upadacitinība lietošanas laikā iestājas grūtniecība;
 - dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas pazīmju/simptomu apraksts, par kurām ir jāzina pacientam, lai varētu meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Blisteriepakojumu kastīte (individuāla kastīte)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

84 tablešu vairāku kastīšu iepakojuma ārējā kartona kastīte (ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (3 iepakojumi pa 28) ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

84 tablešu vairāku kastīšu iepakojuma iekšējā kartona kastīte (bez Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 ilgstošās darbības tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

98 tablešu ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 ilgstošās darbības tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

49 tablešu iekšējā kartona kastīte (98 tablešu iepakojumam)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

49 ilgstošās darbības tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļāriet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

PC

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Pudeles kartona kastīte (30 un 90 tablešu iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļāji, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela. Nedrīkst norīt desikantu.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ, apmeklējiet www.rinvoq.eu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, kas cieši noslēgta, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

rinvog

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tableti. Tablete jānorij vesela. Nedrīkst norīt desikantu.

Svarīgi atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie (logotips)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes upadacitinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RINVOQ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RINVOQ lietošanas
3. Kā lietot RINVOQ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RINVOQ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RINVOQ un kādam nolūkam to lieto

RINVOQ satur aktīvo vielu upadacitinibu. Tā pieder tā saukto Janus kināžu inhibitoru grupai. RINVOQ darbojas, samazinot enzīma, ko sauc par Janus kināzi, aktivitāti organismā, kas palīdz mazināt iekaisumu.

RINVOQ lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- Reimatoīdais artrīts
- Psoriātiskais artrīts
- Ankilozējošais spondilīts

Reimatoīdais artrīts

RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar reimatoīdo artrītu. Reimatoīdais artrīts ir slimība, kas izraisa locītavu iekaisumu. Ja Jums ir vidēji smags vai smags aktīvs reimatoīdais artrīts, iespējams, Jums vispirms parakstīs citas zāles, no kurām vienas parasti būs metotreksāts. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs RINVOQ vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu Jūsu reimatoīdo artrītu.

RINVOQ var palīdzēt samazināt locītavu sāpes, stīvumu un pietūkumu, mazināt nogurumu, un var kavēt kaulu un skrimšļu bojājumu attīstību Jūsu locītavās. Šāda iedarbība var atvieglot Jūsu parastās ikdienas aktivitātes, līdz ar to uzlabojot Jūsu dzīves kvalitāti.

Psoriātiskais artrīts

RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar psoriātisko artrītu. Psoriātiskais artrīts ir slimība, kas izraisa locītavu iekaisumu un psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms parakstīs citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jums parakstīs RINVOQ vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu Jūsu psoriātisko artrītu.

RINVOQ var palīdzēt mazināt sāpes, stīvumu un pietūkumu locītavās un ap tām, sāpes un stīvumu mugurkaulā, psoriātiskus ādas izsitumus un nogurumu, un var kavēt kaulu un skrimšļu bojājumu

attīstību Jūsu locītavās. Šāda iedarbība var atvieglot Jūsu parastās ikdienas aktivitātes, līdz ar to uzlabojot Jūsu dzīves kvalitāti.

Ankilozējošais spondilīts

RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar ankilozējošo spondilītu. Ankilozējošais spondilīts ir slimība, kas galvenokārt izraisa mugurkaula iekaisumu. Ja Jums ir aktīvs ankilozējošais spondilīts, Jums vispirms parakstīs citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūs saņemsiet RINVOQ ankilozējošā spondilīta ārstēšanai.

RINVOQ var palīdzēt mazināt muguras sāpes, stīvumu un mugurkaula iekaisumu. Šāda iedarbība var atvieglot Jūsu parastās ikdienas aktivitātes, līdz ar to uzlabojot Jūsu dzīves kvalitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms RINVOQ lietošanas

Nelietojiet RINVOQ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret upadacitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija (piemēram, pneimonija vai bakteriāla ādas infekcija);
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze (TB);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece (skatīt punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms RINVOQ lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir infekcija (drudzis, svīšana vai drebuļi, elpas trūkums, silta sarkana vai sāpīga āda vai jēlumi uz ķermeņa, nogurums, klepus, dedzināšana urinēšanas laikā vai arī biežāka, nekā parasti urinēšana, spēcīgas galvassāpes ar kakla stīvumu) vai jebkad ir bijusi infekcija, kas atjaunojas – RINVOQ var samazināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām un līdz ar to pastiprināt infekciju, kas Jums jau ir vai arī palielināt iespēju iegūt jaunu infekciju;
- Jums ir bijusi tuberkuloze vai ciešs kontakts ar kādu, kuram ir tuberkuloze. Jūsu ārsts pirms RINVOQ lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes, un var veikt atkārtotu pārbaudi ārstēšanas laikā;
- Jums ir *herpes zoster* infekcija (jostas roze), jo RINVOQ, iespējams, ļaus tai atgriezties. Izstāstiet ārstam, ja Jums uz ādas rodas sāpīgi izsitumi ar čūlām, jo tās var būt *herpes zoster* (jostas rozes) pazīmes;
- Jums jebkad ir bijis B vai C hepatīts;
- Jums ir nesen veikta vakcinācija (imunizācija) vai arī Jūs plānojat to veikt – tas ir tādēļ, ka RINVOQ lietošanas laikā nav ieteicama vakcinācija ar dzīvajām vakcīnām;
- Jums ir vēzis, jo Jūsu ārstam būs jāizlemj, vai Jūs tik un tā varēsiet lietot RINVOQ;
- Jums ir augsts ādas vēža attīstības risks; Jūsu ārsts varbūt ieteiks profilaktiskus pasākumus, piemēram, regulārus ādas izmeklējumus RINVOQ lietošanas laikā. Izstāstiet ārstam, ja Jums rodas jauns ādas bojājums, vai arī jebkādā veidā mainās ādas apvidus izskats. Dažiem pacientiem, kuri lietoja RINVOQ, attīstījās ādas vēzis;
- Jums ir sirdsdarbības traucējumi, augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis;
- Jūsu aknas nedarbojas tik labi, kā vajadzētu;
- Jums ir asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija). Izstāstiet ārstam, ja Jūsu kāja ir kļuvusi sāpīga un pietūkusi, Jums ir sāpes krūtīs vai elpas trūkums, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins recekļiem vēnās.

Asins analīzes

Jums būs nepieciešamas asins analīzes, pirms uzsākat RINVOQ lietošanu un tās laikā. Tās ir nepieciešamas, lai pārbaudītu mazu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija), mazu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija vai limfopēnija), augstu tauku (holesterīna) līmeni asinīs vai arī augstu aknu enzīmu līmeni. Šīs analīzes ir paredzētas, lai pārliecinātos, ka ārstēšana ar RINVOQ nerada traucējumus.

Bērni un pusaudži

RINVOQ nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tādēļ, ka zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un RINVOQ

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo dažas zāles var pavājināt RINVOQ iedarbību vai arī paaugstināt blakusparādību risku. Ir ļoti svarīgi konsultēties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, itrakonazolu, pozakonazolu vai vorikonazolu);
- zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīnu);
- zāles Kušinga sindroma ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu);
- zāles tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīnu);
- zāles krampju lēkmju ārstēšanai (piemēram, fenitoīnu);
- zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu (piemēram, azatioprīnu, ciklosporīnu un takrolimu).

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, vai arī neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu pirms RINVOQ lietošanas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Grūtniecība

RINVOQ nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot RINVOQ bērna barošanas ar krūti laikā, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās pienā. Jums un Jūsu ārstam ir jāizlemj, vai Jūs barosiet bērnu ar krūti, vai lietosiet RINVOQ. Jums nevajadzētu to darīt vienlaicīgi.

Kontracepcija

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ir jālieto efektīva kontracepcija, lai Jums neiestātos grūtniecība RINVOQ lietošanas laikā un 4 nedēļas pēc pēdējās RINVOQ devas. Ja Jums šajā laikā iestāties grūtniecība, nekavējoties aprunājieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

RINVOQ neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot RINVOQ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 15 mg tablete vienu reizi dienā.

- Norijiet tableti veselu, uzderot ūdeni. Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, saberzt, sakošļāt vai salauzt, jo tas var izmainīt to, cik daudz zāļu nokļūš organismā.
- Lai vieglāk atcerētos, ka jālieto RINVOQ, lietojiet to vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
- Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Nedrīkst norīt desikantu.

Ja esat lietojis RINVOQ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis RINVOQ vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var rasties 4. punktā uzskaitītās blakusparādības.

Ja esat aizmirsis lietot RINVOQ

- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties.

- Ja esat aizmirsis visu dienas devu, vienkārši izlaidiet to un nākamajā dienā lietojiet tikai vienu devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

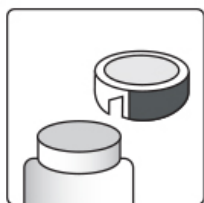
Ja pārtraucat lietot RINVOQ

Nepārtrauciet RINVOQ lietošanu, ja vien ārsts Jums to nav licis.

Kā atvērt pudeli



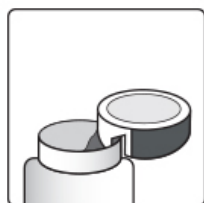
Rīks folijas pārgriešanai – uz pudeles vāciņa



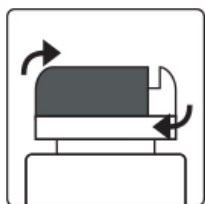
1. Kā pārdurt foliju

1a. Lai noņemtu no pudeles vāciņu, spiediet vāciņu uz leju un vienlaikus grieziet pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam.

1b. Apgrieziet vāciņu otrādi un novietojiet griezēju pie folijas aizslēga malas.



2. Spiediet uz leju, lai izveidotu caurumu folijā, un virziet griezēju gar folijas malu, lai turpinātu folijas griešanu.



3. Kad esat paņēmis tableti, uzlieciet vāciņu atpakaļ un aizveriet pudeli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, RINVOQ var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir radušās infekcijas pazīmes, piemēram:

- jostas roze vai sāpīgi izsitumi ar pūšļiem uz ādas (*herpes zoster*) – bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- plaušu iekaisums (pneimoniya), kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi un klepu ar krēpām – retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles un deguna infekcijas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- klepus;
- drudzis;
- aukstumpumpas (*Herpes simplex*);
- slikta dūša (nelabums);
- enzīma, ko sauc par kreatīnkināzi, līmeņa paaugstināšanās, par ko liecina asins analīzes;
- mazs balto asins šūnu skaits, par ko liecina asins analīzes;
- paaugstināts holesterīna līmenis (asinīs esošu tauku veids), ko apliecina analīzes;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, par ko liecina asins analīzes (aknu slimību pazīme);
- ķermeņa masas palielināšanās;
- akne.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- piena sēne mutē (balti plankumi mutē);
- paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs (tauku veids), ko apliecina analīzes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RINVOQ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera [marķējuma](#) un kastītes pēc “EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā blisteriepakojumā [vai pudelē ar cieši aizvērtu vāciņu](#), lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RINVOQ satur

- Aktīvā viela ir upadacitinibs. Katra ilgstošās darbības tablete satur 15 mg upadacitiniba (upadacitiniba hemihidrāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, vīnskābe, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

- Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols, talks, titāna dioksīds, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

RINVOQ ārējais izskats un iepakojums

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes ir purpura krāsas iegarenas, abpusēji izliktas tabletes, kuru vienā pusē ir uzdrukāts ‘a15’.

Tabletes ir iepakotas blisteriepakojumos vai pudelēs.

RINVOQ ir pieejams iepakojumos, kuros ir 28 vai 98 ilgstošās darbības tabletes un vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 84 tabletes 3 kastītēs, katrā pa 28 ilgstošās darbības tabletēm. Katrā kalendārajā blisteriepakojumā ir 7 tabletes.

RINVOQ ir pieejams pudelēs ar desikantu, kurās ir 30 ilgstošās darbības tabletes. Katrā iepakojumā ir 1 pudele (30 tablešu iepakojums) vai 3 pudeles (90 tablešu iepakojums).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/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

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel.: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Ši lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Detalizēta un atjaunināta informācija par šīm zālēm ir pieejama, skenējot ar viedtālruna palīdzību QR kodu, kas norādīts zemāk vai uz ārējās kastītes. Tāda pati informācija ir pieejama arī tālāk norādītajā tīmekļa adresē: www.rinvoq.eu

Jāiekļauj QR kods

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.