

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
RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

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

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 mg upadacitiniba (*upadacitinibum*).

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 45 mg upadacitiniba (*upadacitinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

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

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes

Sarkanas krāsas 14 x 8 mm, iegarenas, abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes, kurām vienā pusē ir uzdrukāts 'a30'.

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

Dzeltenas līdz raibi dzeltenas krāsas 14 x 8 mm, iegarenas, abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes, kurām vienā pusē ir uzdrukāts 'a45'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

RINVOQ ir paredzēts vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem 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.

Aksiālais spondiloartrīts

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts (nr-axSpA)

RINVOQ ir paredzēts aktīva neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecina paaugstināts C-reaktīvais proteīns (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Ankilozējošais spondilīts (AS, radiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts)

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

Atopiskais dermatīts

RINVOQ ir paredzēts vidēji smaga un smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri kandidē uz sistēmisko terapiju.

Čūlainais kolīts

RINVOQ ir paredzēts vidēji smaga un smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar standartterapiju vai bioloģisko terapiju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai kuriem ir šo zāļu nepanesība.

Krona slimība

RINVOQ ir paredzēts vidēji smagas un smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu ar standartterapiju vai bioloģisko terapiju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai kuriem ir šo zāļu nepanesība.

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

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiālais spondiloartrīts

Upadacitiniba ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem ar aksiālo spondiloartrītu, 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.

Atopiskais dermatīts

Pieaugušie

Upadacitiniba ieteicamā deva ir 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā atkarībā no pacienta slimības smaguma pakāpes.

- Pacientiem ar paaugstinātu venozas tromboembolijas (VTE), nozīmīgu kardiovaskulāru traucējumu (*major adverse cardiovascular events* - MACE) un ļaundabīgu audzēju risku ir rekomendējama 15 mg deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacientiem ar lielu slimības slogu, kuriem nav paaugstināts VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risks (skatīt 4.4. apakšpunktu), vai pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz 15 mg devu vienu reizi dienā var būt piemērota deva 30 mg vienu reizi dienā.
- Jālieto mazākā efektīvā deva atbildes reakcijas saglabāšanai.

Pacientiem no 65 gadu vecuma ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pusaudži (vecumā no 12 līdz 17 gadiem)

Pusaudžiem, kuri sver vismaz 30 kg, upadacitiniba ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā.

Vienlaicīgas vietēji lietojamās terapijas

Upadacitinību var lietot kopā ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Var lietot vietēji lietojamus kalcineirīna inhibitorus jutīgos ādas apgabalos, piemēram, sejai, kaklam un ādas saskares vietām, un dzimumorgānu zonai.

Pacientiem, kuriem pēc 12 ārstēšanas nedēļām nav radusies atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas ar upadacitinību pārtraukšana.

Čūlainais kolīts

Indukcijas terapija

Upadacitiniba ieteicamā indukcijas terapijas deva ir 45 mg vienu reizi dienā 8 nedēļas. Pacienti, kuri līdz 8. nedēļai nesasniedz atbilstošu terapeitisko ieguvumu, vēl 8 nedēļas var lietot upadacitiniba 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Upadacitiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem līdz 16. nedēļai nav pierādījumu par terapeitisku ieguvumu.

Uzturošā terapija

Upadacitiniba ieteicamā uzturošās terapijas deva ir 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā, pamatojoties uz individuālu pacienta slimības raksturojumu:

- pacientiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku ir rekomendējama 15 mg deva (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- 30 mg deva vienu reizi dienā var būt piemērota dažiem pacientiem, piemēram, tiem, kuriem ir liels slimības slogs vai nepieciešama 16 nedēļu indukcijas terapija un VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risks nav paaugstināts (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai kuriem nav pietiekama terapeitiskā ieguvuma, lietojot 15 mg vienu reizi dienā;
- jālieto mazākā efektīvā deva atbildes reakcijas saglabāšanai.

Pacientiem no 65 gadu vecuma ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar atbildes reakciju uz terapiju ar upadacitinibu var samazināt kortikosteroīdu devu un/vai pārtraukt to lietošanu atbilstoši standarta aprūpes prasībām.

Krona slimība

Indukcijas terapija

Upadacitiniba ieteicamā indukcijas terapijas deva ir 45 mg vienu reizi dienā 12 nedēļas. Pacientiem, kuri pēc sākotnējās 12 nedēļu indukcijas terapijas nav sasnieguši pietiekamu terapeitisko ieguvumu, var tikt apsvērta indukcijas terapijas pagarināšana par 12 nedēļām ar devu 30 mg vienu reizi dienā. Šiem pacientiem upadacitiniba lietošana ir jāpārtrauc, ja nav pierādījumu par terapeitisko ieguvumu pēc 24 nedēļu ilgās ārstēšanas.

Uzturošā terapija

Upadacitiniba ieteicamā uzturošās terapijas deva ir 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā, pamatojoties uz individuālu pacienta slimības raksturojumu:

- pacientiem ar paaugstinātu VTE, MACE un ļaundabīgu audzēju risku ir rekomendējama 15 mg deva (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- 30 mg deva vienu reizi dienā var būt piemērota pacientiem ar lielu slimības slogu, kuriem nav paaugstināts VTE, MACE un ļaundabīgo audzēju risks (skatīt 4.4. apakšpunktu), vai pacientiem, kuriem nav pietiekama terapeitiskā ieguvuma, lietojot 15 mg vienu reizi dienā;
- jālieto mazākā efektīvā deva atbildes reakcijas saglabāšanai.

Pacientiem no 65 gadu vecuma ieteicamā uzturošā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar atbildes reakciju uz terapiju ar upadacitinibu var samazināt kortikosteroīdu devu un/vai pārtraukt to lietošanu atbilstoši standarta aprūpes prasībām.

Mijiedarbības

Pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību, kuri saņem spēcīgus citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitorus (piemēram, ketokonazolu, klaritromicīnu), ieteicamā indukcijas terapijas deva ir 30 mg vienu reizi dienā, un ieteicamā uzturošās terapijas deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas uzsākšana

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem absolūtais limfocītu skaits (ALS) ir $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir $< 1 \times 10^9$ šūnas/l 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 leikocītu skaits (ANS) asinīs	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ANS ir $< 1 \times 10^9$ šūnas/l, un to drīkst atsākt, kad ANS atkal pārsniedz šo vērtību	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam ne vēlāk kā 12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas. Turpmāk novērtēt atbilstoši pacienta individuālajam aprūpes plānam.
Absolūtais limfocītu skaits (ALS) asinīs	Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja ALS ir $< 0,5 \times 10^9$ šūnas/l, 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	Jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas un tad saskaņā ar ikdienas pacienta aprūpes plānu.
Lipīdi	Pacienti jāārstē atbilstoši starptautiskajām klīniskajām hiperlipidēmijas vadlīnijām	Jānovērtē 12 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši hiperlipidēmijas starptautiskajām klīniskajām vadlīnijām

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiālais spondiloartrīts
Dati par pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežoti.

Atopiskais dermatīts

Atopiskā dermatīta gadījumā devas, kas lielākas par 15 mg vienu reizi dienā, nav ieteicamas pacientiem no 65 gadu vecuma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Čūlainais kolīts un Krona slimība

Čūlainā kolīta un Krona slimības uzturošās terapijas devas, kas pārsniedz 15 mg vienu reizi dienā, nav ieteicamas pacientiem no 65 gadu vecuma (skatīt 4.8. apakšpunktu). Upadacitiniba drošums un efektivitāte pacientiem no 75 gadu vecuma līdz šim nav pierādīta.

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, kā aprakstīts 2. tabulā. Upadacitiniba lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta, un tāpēc tas nav ieteicams šiem pacientiem.

2. tabula. Ieteicamā deva smagu nieru darbības traucējumu gadījumā^a

Terapeitiskā indikācija	Ieteicamā deva vienu reizi dienā
Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, aksiālais spondiloartrīts, atopiskais dermatīts	15 mg
Čūlainais kolīts, Krona slimība	Indukcijas terapija: 30 mg
	Uzturošā terapija: 15 mg
^a glomerulu filtrācijas ātrums (eGFR) no 15 līdz < 30 ml/min/1,73 m ²	

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 ar atopisko dermatītu vecumā līdz 12 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Nav pieejami klīniskie dati par iedarbību pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

RINVOQ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, aksiālo spondiloartrītu, čūlaino kolītu un Krona slimību, 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, lai nodrošinātu pareizu visas devas uzņemšanu.

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

Upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija pacientiem:

- no 65 gadu vecuma,
- ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai citiem kardiovaskulārā riska faktoriem (piemēram, smēķēšana pašlaik vai ilgstoša smēķēšana agrāk) anamnēzē,
- ar ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (piemēram, pacientiem, kuriem ir vai kādreiz ir bijis ļaundabīgs audzējs).

Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem

Ņemot vērā paaugstināto MACE, ļaundabīgu audzēju, nopietnu infekciju un visu cēloņu mirstības risku pacientiem vecumā no 65 gadiem, kas novērots plašā, randomizētā tofacitiniba (cits Janus kināzes (JAK) inhibitors) pētījumā, upadacitinibu šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija.

Pacientiem no 65 gadu vecuma ir paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks, lietojot 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā. Tādēļ šai pacientu grupai ilgstošai lietošanai ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācijas ar citām imūnsupresīvām zālēm, piemēram, azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu, ciklosporīnu, takrolimu, un bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARD) vai citiem 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 un sepsi. Lietojot upadacitinibu, ziņots par tādām oportunistiskām 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 oportunistiskas infekcijas anamnēzē;
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmisku tuberkulozi vai endēmiskām mikoze, 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 oportunistiska 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.

Lietojot 30 mg upadacitiniba, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar 15 mg upadacitiniba.

Tā kā infekciju sastopamība kopumā ir lielāka gados vecāku un diabēta pacientu populācijā, ārstējot gados vecākus pacientus un pacientus ar diabētu, ir jāievēro piesardzība. Pacienti no 65 gadu vecuma upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tuberkuloze

Pirms upadacitiniba terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes (TB) skrīnings. Upadacitinibu nedrīkst lietot pacienti ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, 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). Ar upadacitinibu ārstētiem japāņu tautības pacientiem *herpes zoster* risks varētu būt augstāks. 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 dzīvām 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 (datus par vienlaicīgu inaktivētas pneimokoku polisaharīdu konjugētas vakcīnas (13-valenta, adsorbēta) un upadacitiniba lietošanu skatīt 5.1. apakšpunktā).

Ļaundabīgi audzēji

Pacienti, kuri saņēma JAK inhibitorus, tai skaitā upadacitinibu, ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (*non-melanoma skin cancer* - NMSC) rādītājs, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* -TNF) inhibitoriem.

Lietojot 30 mg upadacitiniba, tika novērots lielāks ļaundabīgo audzēju rādītājs, salīdzinot ar 15 mg upadacitiniba.

Pacientiem no 65 gadu vecuma, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši vai kuriem ir citi ļaundabīgu audzēju riska faktori (piemēram, ļaundabīgs audzējs pašlaik vai anamnēzē), upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija.

Nemelanomas ādas vēzis

Ar upadacitinibu ārstētiem pacientiem ziņots par nemelanomas ādas vēža gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot 30 mg upadacitiniba, tika novērots lielāks NMSC rādītājs, salīdzinot ar 15 mg upadacitiniba. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

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 ikdienas 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).

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par divertikulīta un kuņģa un zarnu trakta perforācijas notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Upadacitinibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem var būt kuņģa un zarnu trakta perforācijas risks (piemēram, pacienti ar divertikula slimību, divertikulītu anamnēzē vai pacienti, kuri lieto nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), kortikosteroīdus vai opioīdus). Pacientiem ar aktīvu Krona slimību ir paaugstināts zarnu perforācijas risks. Pacienti, kuri sūdzas par jaunām vēdera darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem, ir nekavējoties jāizmeklē, lai agrīni identificētu divertikulītu vai kuņģa un zarnu trakta perforācijas.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi

Upadacitiniba klīniskajos pētījumos tika novēroti MACE gadījumi.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, tika novērots lielāks MACE, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Tādēļ pacientiem vecumā no 65 gadiem, kā arī pacientiem, kuri smēķē vai agrāk ir ilgstoši smēķējuši vai kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori, upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija.

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, ar devu saistītu palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reaģējot uz stafīnu 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 ikdienas aprūpes gaitā novēro ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos un ir radušās aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, upadacitiniba terapija ir jāpārtrauc, līdz šī diagnoze ir izslēgta.

Venozā trombembolija

Upadacitiniba klīniskajos pētījumos tika novēroti dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumi.

Plašā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot tofacitinibu, novēroja no devas atkarīgu lielāku VTE, tai skaitā DVT un PE rādītāju, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Pacientiem ar kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Nozīmīgi kardiovaskulāri nevēlami notikumi” un “Ļaundabīgi audzēji”) upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, upadacitinibs jālieto piesardzīgi. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulārā vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem izdarītas plašas ķirurģiskas operācijas, imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana un pārmantoti koagulācijas traucējumi. Upadacitiniba terapijas laikā pacienti periodiski atkārtoti jāizmeklē, lai novērtētu VTE riska izmaiņas. Pacienti, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, nekavējoties jāizmeklē un, ja ir aizdomas par VTE, upadacitiniba lietošana jāpārtrauc neatkarīgi no tā devas.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu, ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, piemēram, anafilaksi un angioedēmu. Ja rodas klīniski nozīmīga paaugstinātas jutības reakcija, jāpārtrauc upadacitiniba lietošana un jāuzsāk piemērota ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

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, klaritromicīnu vai greipfrūtu). Klīniskā pētījumā upadacitiniba vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu izraisīja upadacitiniba C_{max} un AUC palielināšanos par attiecīgi 70% un 75%. Upadacitiniba 15 mg deva vienu reizi dienā jālieto piesardzīgi

pacienti, kuriem tiek ārstēta hroniska slimība, izmantojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Upadacitiniba 30 mg deva vienu reizi dienā nav ieteicama pacientiem ar atopisko dermatītu, kuriem tiek ārstēta hroniska slimība, izmantojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Pacientiem ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, ieteicamā indukcijas terapijas deva ir 30 mg vienu reizi dienā un ieteicamā uzturošās terapijas deva ir 15 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāapsver spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem alternatīvas zāles, ja lietošana ir ilgstoša. Ārstēšanas laikā ar upadacitinibu jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtu.

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 vai 45 mg devu lietošanai vienu reizi dienā veselām pētāmām personām bija ierobežota ietekme uz midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) iedarbību plazmā (midazolāma AUC un C_{max} samazinājās par 24-26%), liecinot, ka 30 mg vai 45 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. Vairāku upadacitiniba 45 mg devu lietošana vienu reizi dienā veselām pētāmām personām izraisīja ierobežotu dekstrometorfāna AUC un C_{max} paaugstināšanos (jutīgs CYP2D6 substrāts) attiecīgi par 30% un 35%, norādot, ka upadacitiniba 45 mg devai vienu reizi dienā ir vāja inhibējoša ietekme uz CYP2D6. CYP3A substrātu, CYP2D6 substrātu, rosuvastatīna vai atorvastatīna devu pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar upadacitinibu, nav ieteicama.

Upadacitinibam nav nozīmīgas ietekmes uz etinilestradiola, levonorgestrela, metotreksāta vai zāļu, kas ir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 vai CYP2C19 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. Meitenes un/vai viņu vecāki/aprūpētāji jāinformē par nepieciešamību sazināties ar ārstējošo ārstu gadījumā, ja pacientei upadacitiniba lietošanas laikā pirmo reizi sākas menstruācijas.

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

Ar placebo kontrolētos klīniskajos reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un aksiālā spondiloartrīta pētījumos visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$ pacientu vismaz vienā no indikācijām ar visaugstāko rādītāju starp uzrādītajām indikācijām), lietojot upadacitiniba 15 mg devas, bija augšējo elpceļu infekcijas (19,5%), kreatīna fosfokināzes (CFK) līmeņa paaugstināšanās asinīs (8,6%), alanīna transamināžu līmeņa paaugstināšanās (4,3%), bronhīts (3,9%), slikta dūša (3,5%), neitropēnija (2,8%), klepus (2,2%), paaugstināts aspartāta transamināžu līmenis (2,2%) un hiperholesterinēmija (2,2%).

Ar placebo kontrolētos atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$ pacientu), lietojot upadacitiniba 15 mg vai 30 mg devas, bija augšējo elpceļu infekcija (25,4%), akne (15,1%), *herpes simplex* (8,4%), galvassāpes (6,3%), paaugstināts CFK līmenis asinīs (5,5%), klepus (3,2%), folikulīts (3,2%), sāpes vēderā (2,9%), slikta dūša (2,7%), neitropēnija (2,3%), pireksija (2,1%) un gripa (2,1%).

Placebo kontrolētos čūlainā kolīta un Krona slimības indukcijas terapijas un uzturošās terapijas klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 3\%$ pacientu), lietojot 45 mg, 30 mg vai 15 mg upadacitiniba, bija augšējo elpceļu infekcija (19,9%), drudzis (8,7%), paaugstināts CFK līmenis asinīs (7,6%), anēmija (7,4%), galvassāpes (6,6%), akne (6,3%), *herpes zoster* (6,1%), neitropēnija (6,0%), izsitumi (5,2%), pneimonija (4,1%), hiperholesterinēmija (4,0%), bronhīts (3,9%), paaugstināts aspartāta transamināzes līmenis (3,9%), nogurums (3,9%), folikulīts (3,6%), paaugstināts alanīna transamināzes līmenis (3,5%), *herpes simplex* (3,2%) un gripa (3,2%).

Visbiežākās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija nopietnas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Upadacitiniba drošuma profils ilgtermiņa terapijā kopumā bija līdzīgs drošuma profilam placebo kontrolētā terapijas periodā visās indikācijās.

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 $< 1/100$). 3. tabulā norādītā sastopamības biežuma pamatā ir augstākais nevēlamo blakusparādību līmenis, par ko ziņots, lietojot RINVOQ reimatoloģisko slimību (15 mg), atopiskā dermatīta (15 mg un 30 mg), čūlainā kolīta (15 mg, 30 mg un 45 mg) vai Krona slimības (15 mg, 30 mg un 45 mg) klīniskajos pētījumos. Ja tika novērota ievērojama biežuma atšķirība starp indikācijām, tas norādīts zemsvītras piezīmēs zem tabulas.

3. tabula. Nevēlamas blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas (AEI) ^a	Bronhīts ^{a, b} <i>Herpes zoster</i> ^a <i>Herpes simplex</i> ^a Folikulīts Gripa Urīnceļu infekcija Pneimonija ^{a, h}	Mutes kandidoze Divertikulīts Sepse
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Nemelanomas ādas vēzis ^f	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija ^a Neitropēnija ^a Limfopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		Nātrene ^{c, g}	Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas ^{a, e}
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperholesterinēmija ^{a, b} Hiperlipidēmija ^{a, b}	Hipertrigliceridēmija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā ^{a, d} Slikta dūša	Kuņģa un zarnu trakta perforācija ⁱ
Ādas un zemādas audu bojājumi	Akne ^{a, c, d, g}	Izsitumi ^a	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums Drudzis	
Izmeklējumi		Paaugstināts CFK līmenis asinīs Paaugstināts ALAT līmenis ^b Paaugstināts ASAT līmenis ^b Palielināta ķermeņa masa ^g	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes ^a	

^a Parādīti kā sagrupēts termins.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
<p>^b Atopiskā dermatīta pētījumos tika retāk novērots bronhīts, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, paaugstināts ALAT līmenis un paaugstināts ASAT līmenis.</p> <p>^c Reimatoloģisko slimību pētījumos tika bieži novērota akne un retāk — nātrene.</p> <p>^d Čūlainā kolīta pētījumos akne tika novērota bieži; sāpes vēderā bija retākas upadacitiniba grupā nekā placebo grupā.</p> <p>^e Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiska reakcija un angioedēma.</p> <p>^f Vairumā gadījumu ziņots par bazālo šūnu karcinomu un ādas plakanšūnu karcinomu.</p> <p>^g Krona slimības gadījumā biežums “bieži” bija aknei un “retāk” - nātrenei un palielinātai ķermeņa masai.</p> <p>^h Pneimoniya bija bieža Kronas slimības gadījumā, bet retāk novērota citu indikāciju gadījumā.</p> <p>ⁱ Biežums ir norādīts, pamatojoties uz Krona slimības klīniskajiem pētījumiem.</p>			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reimatoīdais artrīts

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 pneimoniya. Nopietnu infekciju rādītājs saglabājās stabils ilgstošas iedarbības laikā.

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.

Herpes zoster rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā visos piecos 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija 3,7 notikumi uz 100 pacientgadiem. Lielākajā daļā *herpes zoster* gadījumu bija skarta tikai viena dermatoma, un tie nebija būtiski.

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 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 1×10^9 šūnām/l 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 $< 1 \times 10^9$ šūnām/l (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 kombinācijā ar MTX, nopietnas infekcijas tika novērotas biežāk nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar monoterapiju (attiecīgi 2,6 notikumi uz 100 pacientgadiem un 1,3 notikumi uz 100 pacientgadiem), kā arī aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (ALAT līmeņa paaugstināšanās 3. pakāpē un augstāki rādītāji, attiecīgi 1,4 % un 0,4 %).

Aksiālais spondiloartrīts

Kopumā drošuma profils, kas novērots pacientiem ar aktīvu aksiālo spondiloartrītu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, atbilda drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Netika konstatētas jaunas drošuma atrades.

Atopiskais dermatīts

Infekcijas

Ar placebo kontrolētajā klīnisko pētījumu periodā infekciju biežums 16 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg grupā un 30 mg grupā bija attiecīgi 39 % un 43 %, salīdzinot ar 30 % placebo grupā. Infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā un upadacitiniba 30 mg grupā bija attiecīgi 98,5 un 109,6 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju biežums 16 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 0,8 % un 0,4 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā. Nopietnu infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā un upadacitiniba 30 mg grupā bija attiecīgi 2,3 un 2,8 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi)

Ar placebo kontrolētajā klīnisko pētījumu periodā visas ziņotās oportūnistiskās infekcijas (izņemot TB un herpes zoster) bija *eczema herpeticum*. *Eczema herpeticum* biežums 16 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 0,7 % un 0,8 %, salīdzinot ar 0,4 % placebo grupā. *Eczema herpeticum* rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg un upadacitiniba 30 mg grupās bija attiecīgi 1,6 un 1,8 notikumi uz 100 pacientgadiem. Lietojot upadacitinibu 30 mg, tika ziņots par vienu barības vada kandidozes gadījumu.

Herpes zoster rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg un upadacitiniba 30 mg grupās bija attiecīgi 3,5 un 5,2 notikumi uz 100 pacientgadiem. Lielākajā daļā *herpes zoster* gadījumu bija skarta tikai viena dermatoma, un tie nebija nopietni.

Laboratorisko rādītāju novirzes

No devas atkarīgas paaugstinātā ALAT līmeņa un/vai paaugstinātā ASAT līmeņa ($\geq 3 \times \text{NAR}$), lipīdu rādītāju, CFK vērtību ($> 5 \times \text{NAR}$) un neitropēnijas ($\text{ANS} < 1 \times 10^9$ šūnas/l) izmaiņas, kas saistītas ar ārstēšanu ar upadacitinibu bija līdzīgas tām, kas novērotas reimatoloģisko slimību klīniskajos pētījumos.

Neliela ZBL holesterīna paaugstināšanās atopiskā dermatīta pētījumos tika novērota pēc 16. nedēļas.

Čūlainais kolīts

Pacientiem ar čūlaino kolītu novērotais vispārējais drošuma profils parasti atbilda tam, kas novērots pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Augstāks *herpes zoster* rādītājs tika novērots, lietojot 16 nedēļu uzturošo terapiju, salīdzinot ar 8 nedēļām.

Infekcijas

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos infekcijas biežums 8 nedēļu laikā upadacitiniba 45 mg grupā, salīdzinājumā ar placebo grupu bija attiecīgi 20,7% un 17,5%. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā infekcijas biežums 52 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 38,4% un 40,6% salīdzinājumā ar 37,6% placebo grupā. Infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā un upadacitiniba 30 mg grupā bija attiecīgi 73,8 un 82,6 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos nopietnas infekcijas biežums 8 nedēļu laikā gan upadacitiniba 45 mg grupā, gan placebo grupā bija 1,3%. Pagarinātā 8 nedēļu ārstēšanā ar upadacitinibu 45 mg netika novērotas citas nopietnas infekcijas. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā nopietnas infekcijas biežums 52 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 3,2% un

2,4% salīdzinājumā ar 3,3% placebo grupā. Nopietnu infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg grupā un upadacitiniba 30 mg grupā bija attiecīgi 4,1 un 3,9 notikumi uz 100 pacientgadiem. Indukcijas terapijas un uzturošās terapijas fāzē visbiežākā ziņotā nopietnā infekcija bija Covid-19 pneimnija.

Oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi)

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos 8 nedēļu laikā oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi un *herpes zoster*) biežums upadacitiniba 45 mg grupā bija 0,4%, bet placebo grupā — 0,3%. Pagarinātā 8 nedēļu ārstēšanā ar upadacitinibu 45 mg netika novērotas citas oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi un *herpes zoster*). Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā oportūnistiskas infekcijas (izņemot tuberkulozi un *herpes zoster*) biežums 52 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 0,8% un 0,4% salīdzinājumā ar 0,8% placebo grupā. Oportūnistisku infekciju (izņemot tuberkulozi un *herpes zoster*) rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 0,6 un 0,3 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos *herpes zoster* biežums 8 nedēļu laikā upadacitiniba 45 mg grupā bija 0,6%, un 0% placebo grupā. *Herpes zoster* biežums vairāk nekā 16 nedēļu ārstēšanā ar upadacitinibu 45 mg bija 3,9%. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā *herpes zoster* biežums 52 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 4,4% un 4,0% salīdzinājumā ar 0% placebo grupā. *Herpes zoster* rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 5,7 un 6,3 notikumi uz 100 pacientgadiem.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Indukcijas terapijas un uzturošās terapijas klīniskajos pētījumos paaugstinātā ALAT līmeņa un/vai paaugstinātā ASAT līmeņa ($\geq 3 \times \text{NAR}$), CFK vērtību ($> 5 \times \text{NAR}$) un neitropēnijas ($\text{ANS} < 1 \times 10^9$ šūnas/l) izmaiņas laboratorijas rezultātos, kas saistītas ar upadacitiniba terapiju, kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas reimatoloģisko slimību un atopiskā dermatīta klīniskajos pētījumos. Tika novērotas no devas atkarīgas šo laboratorijas rādītāju izmaiņas, kas saistītas ar 15 mg un 30 mg upadacitiniba terapiju.

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos līdz 8 nedēļām limfocītu skaita samazināšanās zem $0,5 \times 10^9$ šūnas/l vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 2,0% un 0,8% pacientu attiecīgi upadacitiniba 45 mg grupā un placebo grupā. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā līdz 52 nedēļām limfocītu skaita samazināšanās zem $0,5 \times 10^9$ šūnas/l vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 1,6%, 0,8% un 0,8% pacientu attiecīgi upadacitiniba 15 mg grupā, upadacitiniba 30 mg grupā un placebo grupā. Klīniskajos pētījumos terapija tika pārtraukta, reaģējot uz $\text{ALS} < 0,5 \times 10^9$ šūnas/l (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot ar upadacitinibu, netika novērotas vērā ņemamas limfocītu skaita vidējās izmaiņas laika gaitā.

Lietojot upadacitinibu 45 mg, terapijas 8. nedēļā tika novērota lipīdu rādītāju paaugstināšanās, kas kopumā saglabājās stabila ilgtermiņa terapijā ar upadacitiniba 15 mg un 30 mg devām. Placebo kontrolētajos indukcijas terapijas pētījumos pacientiem ar sākumstāvokļa vērtībām zem noteiktajām robežām novēroja šādu pacientu biežumu ar rādītāju novirzēm virs noteiktām robežām vismaz vienā reizē 8 nedēļu laikā (ieskaitot pacientus, kuriem bija atsevišķa paaugstināta vērtība):

- kopējais holesterīns $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% salīdzinot ar 11% attiecīgi upadacitiniba 45 mg un placebo grupās;
- ZBL holesterīns $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% salīdzinot ar 9% attiecīgi upadacitiniba 45 mg un placebo grupās;
- ABL holesterīns $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% salīdzinot ar 36% attiecīgi upadacitiniba 45 mg un placebo grupās;
- triglicerīdi $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% salīdzinot ar 4% attiecīgi upadacitiniba 45 mg un placebo grupās.

Krona slimība

Kopumā drošuma profils, kas novērots pacientiem ar Krona slimību, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu, atbilda zināmajam upadacitiniba drošuma profilam.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos indukcijas pētījumos nopietnu infekciju biežums 12 nedēļu laikā upadacitiniba 45 mg grupā un placebo grupā bija attiecīgi 1,9% un 1,7%. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā nopietnu infekciju biežums 52 nedēļu laikā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās bija attiecīgi 3,2% un 5,7% salīdzinājumā ar 4,5% placebo grupā. Nopietnu infekciju rādītājs ilgtermiņā upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupās pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz upadacitiniba 45 mg indukcijas terapiju, bija attiecīgi 5,1 un 7,3 notikumi uz 100 pacientgadiem. Visbiežāk ziņotās nopietnās infekcijas indukcijas un uzturošās terapijas pētījumos bija kuņģa un zarnu trakta infekcijas.

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas

Placebo kontrolētā 3. fāzes indukcijas klīnisko pētījumu periodā 12 nedēļu laikā tika ziņots par kuņģa un zarnu trakta perforāciju 1 pacientam (0,1%), kurš tika ārstēts ar 45 mg upadacitiniba, un nevienam no pacientiem, kuri lietoja placebo. No visiem pacientiem, kas indukcijas pētījumos tika ārstēti ar 45 mg upadacitiniba (N=938), 4 pacientiem (0,4%) tika ziņots par kuņģa un zarnu trakta perforāciju.

Ilgtermiņa placebo kontrolētā periodā, kuņģa un zarnu trakta perforācija tika ziņota 1 pacientam, kurš tika ārstēts ar placebo (0,7 notikumi uz 100 pacientgadiem), 1 ar upadacitinibu 15 mg ārstētam pacientam (0,4 notikumi uz 100 pacientgadiem) un 1 ar upadacitinibu 30 mg ārstētam pacientam (0,4 notikumi uz 100 pacientgadiem). No visiem pacientiem (N=336), kas terapijas laikā ilgstoši saņēma upadacitiniba 30 mg glābšanas terapiju, kuņģa un zarnu trakta perforācija tika ziņota 3 pacientiem (0,8 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Laboratorisko rādītāju novirzes

Indukcijas terapijas un uzturošās terapijas klīniskajos pētījumos paaugstinātā ALAT līmeņa un/vai paaugstinātā ASAT līmeņa ($\geq 3 \times \text{NAR}$), CFK vērtību ($> 5 \times \text{NAR}$), neitropēnijas ($\text{ANS} < 1 \times 10^9$ šūnas/l) un lipīdu rādītāju izmaiņas laboratorijas rezultātos, kas saistītas ar upadacitiniba terapiju, kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas reimatoloģisko slimību, atopiskā dermatīta un čūlainā kolīta klīniskajos pētījumos. Tika novērotas no devas atkarīgas šo laboratorijas rādītāju izmaiņas, kas saistītas ar 15 mg un 30 mg upadacitiniba terapiju.

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos līdz 12 nedēļām limfocītu skaita samazināšanās zem $0,5 \times 10^9$ šūnas/l vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 2,2% un 2,0% pacientu attiecīgi upadacitiniba 45 mg grupā un placebo grupā. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā līdz 52 nedēļām limfocītu skaita samazināšanās zem $0,5 \times 10^9$ šūnas/l vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 4,6%, 5,2% un 1,8% pacientu attiecīgi upadacitiniba 15 mg, 30 mg un placebo grupā. Klīniskajos pētījumos terapija tika pārtraukta, reaģējot uz $\text{ALS} < 0,5 \times 10^9$ šūnas/l (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot ar upadacitinibu, netika novērotas vērā ņemamas limfocītu skaita vidējās izmaiņas laika gaitā.

Placebo kontrolētos indukcijas terapijas pētījumos līdz 12 nedēļām hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās zem 8 g/dl vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 2,7% un 1,4% pacientu attiecīgi upadacitiniba 45 mg un placebo grupās. Placebo kontrolētā uzturošās terapijas pētījumā līdz 52 nedēļām hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās zem 8 g/dl vismaz vienā no mērījumiem tika novērota 1,4%, 4,4% un 2,8% pacientu attiecīgi upadacitiniba 15 mg, 30 mg un placebo grupās. Klīniskajos pētījumos terapija tika pārtraukta, reaģējot uz $\text{Hb} < 8$ g/dl (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot ar upadacitinibu, netika novērotas vērā ņemamas hemoglobīna koncentrācijas vidējās izmaiņas laika gaitā.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem par atopiskā dermatīta pacientiem vecumā no 65 gadiem, lietojot 30 mg upadacitiniba devu, salīdzinājumā ar 15 mg devu, vispārējais blakusparādību rādītājs bija augstāks.

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem par čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem vecumā no 65 gadiem, lietojot 30 mg upadacitiniba devu uzturošajā terapijā, salīdzinājumā ar 15 mg devu vispārējais blakusparādību rādītājs bija augstāks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

3. fāzes pētījumos tika ārstēti kopumā 343 pusaudži ar atopisko dermatītu vecumā no 12 līdz 17 gadiem, no kuriem 167 lietoja 15 mg devu. Upadacitiniba 15 mg drošuma profils pusaudžiem bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušajiem. 30 mg devas drošums un efektivitāte pusaudžiem joprojām tiek pētīti.

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, ATĶ kods: L04AA44.

Darbības mehānisms

Upadacitinibs ir selektīvs un atgriezenisks Janus kināzes (JAK) inhibitori. 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.

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. Atopisko dermatītu veicina iekaisumu veicinošie citokīni (tostarp IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 un IFN- γ), kas raida signālus pa JAK1 ceļu. Inhibējot JAK1 ar upadacitinibu, tiek samazināta daudzu mediatoru signalizēšana, kas veicina atopiskā dermatīta simptomus, piemēram, ekzēmas izraisītus ādas bojājumus un niezi. Iekaisumu veicinošie citokīni (galvenokārt IL-6, IL-7, IL-15 un IFN γ) raida

signālus pa JAK1 ceļu un ir iesaistīti iekaisīgu zarnu slimību patoloģijā. JAK1 inhibīcija ar upadacitinibu modulē no JAK atkarīgo citokīnu signalizēšanu, kas ir iekaisīgu zarnu slimību iekaisuma sloga, pazīmju un simptomu pamatā.

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 sākumstāvokļa 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.

Pētījums par vakcīnām

Upadacitiniba ietekme uz humorālo atbildes reakciju pēc inaktivētas pneimokoku polisaharīdu konjugētas vakcīnas (13-valenta, adsorbēta) ievadīšanas ir vērtēta 111 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri tika ārstēti ar stabilām 15 mg (n = 87) vai 30 mg (n = 24) upadacitiniba devām. 97% pacientu (n = 108) vienlaikus lietoja metotreksātu. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem bija apmierinoša humorāla atbildes reakcija, kas definēta kā divkārtīga vai augstāka antivielu koncentrācijas palielināšanās no sākumstāvokļa līdz 4. nedēļai vismaz 6 no 12 pneimokoku antigēniem (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F un 23F). 4. nedēļā iegūtie rezultāti norādīja uz apmierinošu humorālu atbildes reakciju 67,5% (95% TI 57,4–77,5), un 56,5% (95 % TI 36,3–76,8) pacientu, kuri tika ārstēti ar attiecīgi 15 un 30 mg upadacitiniba devām.

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 4. tabulu). Dalībai 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. Četri pētījumi ietvēra ilgtermiņa pagarinājumus līdz pat 5 gadiem, bet viens pētījums (SELECT-COMPARE) ietvēra ilgtermiņa pagarinājumu līdz pat 10 gadiem.

Katra pētījuma primārajā analizē tika iekļautas visas randomizētās pētāmās personas, kas saņēma vismaz 1 upadacitiniba vai placebo 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.

4. 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-CRO) 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

Pētījuma nosaukums	Populācija (n)	Terapijas grupas	Galvenie iznākumi
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^c (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 (HAQ-DI) 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 (5. 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. Pēc 3 gadiem 297/651 (45,6%) un 111/327 (33,9%) pacienti SELECT-COMPARE pētījumā turpināja sākotnēji randomizēto ārstēšanu ar attiecīgi upadacitinibu 15 mg vai adalimumabu, un 216/317 (68,1%) un 149/315 (47,3%) pacienti SELECT-EARLY pētījumā turpināja sākotnēji randomizēto ārstēšanu ar attiecīgi upadacitinibu 15 mg vai MTX monoterapiju. Pacientiem, kuri turpināja sākotnēji noteikto ārstēšanu, zema slimības aktivitāte un klīniskā remisija saglabājās 3 gadus.

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 (5. 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 3 gadus pacientiem, kuri turpināja sākotnēji noteikto ārstēšanu.

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

5. 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 ≤ 3,2 (% pacientu)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^c	17	48 ^c	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^c
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 ^c	10	31 ^c	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,i}	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>											

Pētījums	SELECT EARLY Iepriekš neārstēti ar MTX	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD- IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND bDMARD- IR
^b SELECT-MONOTHERAPY ^c SELECT-EARLY ^d SELECT-COMPARE ^e daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^f daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^g nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^h nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu ⁱ nominālā $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu ^j nominālā $p < 0,05$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu ^k nomināls $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^l nomināls $p < 0,05$ upadacitinibs salīdzinājumā ar MTX Piezīme: 48. nedēļas dati ir iegūti no pilnas analīzes kopas (<i>full analysis set – FAS</i>) datu analīzes randomizētās grupās, izmantojot trūkstozo vērtību aprēķināšanu personām bez atbildes reakcijas uz zālēm.					

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 (6. tabula). Erozijs 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. Abos pētījumos pacientiem, kuri turpināja sākotnēji noteikto ārstēšanu ar upadacitinibu 15 mg, locītavu strukturālo bojājumu progresēšanas inhibīcija saglabājās līdz 96. nedēļai (pamatoties uz pieejamajiem rezultātiem 327 pacientiem SELECT-COMPARE pētījumā un 238 pacientiem SELECT-EARLY pētījumā).

6. 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
Modificētais kopējais <i>Sharp</i> novērtējuma punktu skaits, vidējās izmaiņas, salīdzinājumā ar sākumstāvokli					
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					

Pētījums	SELECT EARLY Iepriekš neārstēti ar MTX	SELECT COMPARE MTX-IR
^b SELECT-EARLY ^c SELECT-COMPARE ^d Nav progresēšanas, kas definēts kā <i>mTSS</i> izmaiņas ≤ 0 ^e nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^f daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX ^g daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,001$ 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 uzlabošanas salīdzinājumā ar visām salīdzinājuma zālēm (skatīt 7. tabulu). Pamatojoties uz pieejamajiem rezultātiem SELECT-COMPARE un SELECT-EARLY pētījumos, pacientiem, kuri turpināja sākotnēji noteikto ārstēšanu ar upadacitinibu 15 mg, *HAQ-DI* rādītāju uzlabošanās saglabājās 3 gadus.

7. tabula. *HAQ-DI* vērtējuma vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli^{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	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Terapijas grupa											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Sākumstāvokļa 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 ^{c/26^f}	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		
<p>Sāsinājumi: ADA = adalimumabs; <i>HAQ-DI</i> = Veselības novērtēšanas anketa darba nespējas indekss (<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>); IR = nepietiekama atbildes reakcija; MTX = metotreksāts; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs</p> <p>^a Norādītie dati ir vidējās vērtības</p> <p>^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.</p> <p>^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^d SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^e SELECT-EARLY</p> <p>^f SELECT-COMPARE</p> <p>^g daudzveidības kontrolēta $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>^h nominālā $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo vai ar MTX</p> <p>ⁱ nominālā $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar adalimumabu</p>											

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 (8. tabula). Laiks līdz efektivitātes izpaušmei 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 pārkums 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).

8. 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
Ārstēšanas grupa					
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)
<p>Saīsinājumi: ACR20 (vai 50, vai 70) = ≥ 20% (vai ≥ 50 %, vai ≥ 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) = ≥ 75 % (vai ≥ 90 %) uzlabojums psoriāzes laukuma un smaguma indeksā; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs</p> <p>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.</p>					

Pētījums	SELECT-PsA 1 nebioloģiskas DMARD-IR	SELECT-PsA 2 bDMARD-IR
^a Pacienti ar entezītu sākumstāvoklī (n = 241, 270, un 265, attiecīgi SELECT-PsA 1 pētījumā un n = 144 un 133 attiecīgi SELECT-PsA 2 pētījumā) ^b Pacienti ar daktilītu sākumstāvoklī (n = 126, 136, un 127, attiecīgi SELECT-PsA 1 pētījumā un n = 64 un 55 attiecīgi SELECT-PsA 2 pētījumā) ^c Pacienti ar ≥ 3 % KVL psoriāzi sākumstāvoklī (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 (9. 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.

9. 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 sākumstāvokli (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 $\leq 0,5$ ^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 sākumstāvokli, 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 sākumstāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākumstāvokli 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 sākumstāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākumstāvokli abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Par psoriātisko spondilītu tika ziņots 31 % un 34 % pacientu sākumstāvoklī 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 sākumstāvokli. Uzlabojums salīdzinājumā ar sākumstāvokli abos pētījumos saglabājās līdz 56. nedēļai.

Aksiālais spondiloartrīts

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

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 neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) pētījums bija 52 nedēļas ilgs placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 314 pacienti ar aktīvu neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu un nepietiekamu atbildes reakciju uz vismaz diviem nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai to nepanesību vai kontraindikācijām pret nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem. Pacientiem bija jābūt objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecina paaugstināts C-reaktīvais proteīns (CRO) (definēts kā > normas augšējā robeža) un/vai sakroileīts magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (MRI), kā arī nav pārliecināto sakroileālo locītavu strukturālo bojājumu pierādījumu rentgenogrammā. Pacientiem bija aktīva slimība, definēta pēc Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASDAI) ≥ 4 un pacienta kopējo muguras sāpju vērtējuma ≥ 4 , pamatojoties uz 0–10 skaitliskās vērtēšanas skalu (*Numerical Rating Scale* — *NRS*) skrīninga un sākotnējās vizītes laikā. Sākumstāvoklī pacientiem bija neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta simptomi vidēji 9,1 gadu un 29,1 % pacientu vienlaikus lietoja csDMARD. 32,9 % pacientu bija neatbilstoša atbildes reakcija uz bDMARD terapiju vai tās nepanesība. Pacienti saņēma upadacitinibu 15 mg vienu reizi dienā vai placebo. 52. nedēļā visiem pacientiem, kas tika randomizēti saņemt placebo, tika nomainīta terapija uz upadacitinibu 15 mg vienu reizi dienā. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 14. nedēļā sasniedza Spondiloartrīta starptautiskās biedrības 40 (ASAS40) atbildes reakcijas novērtējumu. Pētījumā ietilpa ilgtermiņa pagarinājums līdz pat 2 gadiem. Līdz šim brīdim ir pieejami un tiek uzrādīti tikai efektivitātes dati līdz 14. nedēļai.

Klīniskā atbildes reakcija

SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) pētījumā nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kura tika ārstēta ar upadacitinibu 15 mg, sasniedza ASAS40 atbildes reakciju 14. nedēļā, salīdzinot ar placebo (10. tabula). Skaitliskā atšķirība starp terapijas grupām tika novērota visos laika punktos no 2. nedēļas līdz 14. 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 starp apakšgrupām, ieskaitot dzimumu, sākotnējo KMI, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta simptomu ilgumu, sākotnējo hsCRO, MRI, sakroileītu un iepriekšējo bDMARD lietojumu.

10. tabula. Klīniskā atbildes reakcija SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) pētījumā

Ārstēšanas grupa	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % pacientu (95 % TI)^a		
14. nedēļa	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % pacientu (95 % TI)^a		
14. nedēļa	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS daļēja remisija, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli ASDAS-CRO pētījumā (95 % TI)		
14. nedēļa	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS neaktīva slimība, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS zema slimības aktivitāte, % pacientu (95 % TI)		
14. nedēļa	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
<p>Saīsinājumi: ASAS20 (vai ASAS40) = Spondiloartrīta starptautiskās biedrības novērtējuma uzlabojums par $\geq 20\%$ (vai $\geq 40\%$); ASDAS-CRO = ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs C-reaktīvais proteīns; BASDAI = Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss; PBO = placebo; UPA = upadacitinibs</p> <p>^a ASAS20 (ASAS40) atbildes reakcija ir definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) un absolūts uzlabojums salīdzinājumā ar sākumstāvokli 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 $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību ASAS20 gadījumā vai kā pasliktināšanās par > 0 vienību ASAS40 gadījumā).</p> <p>^b daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo</p> <p>^c daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo</p> <p>Binārajiem mērķa kritērijiem rezultāti ir balstīti uz pacientu bez atbildes reakcijas imputācijas analīzi saistībā ar vairākām imputācijas analīzēm. Nepārtrauktiem mērķa kritērijiem rezultāti ir balstīti uz mazāko kvadrātu vidējo izmaiņu līmeni salīdzinājumā ar sākumstāvokli, izmantojot jauktus modeļus atkārtotu mērījumu analīzei.</p>		

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika novērota nozīmīga fizisko funkciju uzlabošanās no sākumstāvokļa, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc BASFI rādītāja.

Ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika uzrādīta nozīmīga kopējo muguras sāpju un nakts muguras sāpju mazināšanās, salīdzinot ar placebo.

Ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika uzrādīta nozīmīga ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un vispārīgās veselības uzlabošanās attiecīgi pēc ASQoL un ASAS veselības indeksa, salīdzinot ar placebo.

Objektīvs iekaisuma rādītājs

Iekaisuma pazīmes novērtēja ar MRI un izteica kā izmaiņas sakroileālo locītavu Kanādas Spondiloartrīta izpētes konsorcijs (SPARCC) rādītājā attiecībā pret sākumstāvokli. Pacientiem, kuri saņēma 15 mg

upadacitiniba, 14. nedēļā bija vērojams nozīmīgs sakroileālo locītavu iekaisuma pazīmju samazinājums salīdzinājumā ar placebo grupas pacientiem.

Ankilozējošais spondilīts (AS, radiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts)

Upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā efektivitāte un drošums tika vērtēti divos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru, placebo kontrolētos pētījumos 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 . Abos pētījumos ietilpa ilgtermiņa pagarinājums līdz pat 2 gadiem.

SELECT-AXIS 1 pētījums bija 14 nedēļu ilgs placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 187 ankilozējošā spondilīta pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju uz vismaz diviem NPL vai nepanesību vai kontraindikācijām pret nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem un kuri iepriekš nebija pakļauti bioloģisko DMARD iedarbībai. Pacientiem sākotnēji ankilozējošā spondilīta simptomi vidēji bija 14,4 gadus un aptuveni 16 % pacientu vienlaikus lietoja csDMARD. Pacienti saņēma upadacitinību 15 mg vienu reizi dienā vai placebo. 14. nedēļā visiem pacientiem, kas tika randomizēti saņemt placebo, tika nomainīta terapija uz upadacitinību 15 mg vienu reizi dienā. Primārais vērtētais raksturlielums bija to pacientu īpatsvars, kuri 14. nedēļā sasniedza Spondiloartrīta starptautiskās biedrības 40 (ASAS40) atbildes reakcijas novērtējumu.

SELECT-AXIS 2 (AS) bija 14 nedēļu ilgs placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 420 ankilozējošā spondilīta pacienti, kuri iepriekš lietojuši bDMARD (77,4% neuzrādīja efektivitāti terapijā ar TNF inhibitoru vai interleikīna-17 inhibitoru (IL-17i); 30,2% bija nepanesība; 12,9% iepriekš tika pakļauti iedarbībai, bet nebija efektivitātes attiecībā uz diviem bDMARD). Sākumstāvoklī pacientiem bija ankilozējošā spondilīta simptomi vidēji 12,8 gadus, un aptuveni 31% pacientu vienlaicīgi lietoja csDMARD. Pacienti saņēma upadacitinību 15 mg vienu reizi dienā vai placebo. 14. nedēļā visiem pacientiem, kas tika randomizēti saņemt placebo, tika nomainīta terapija uz upadacitinību 15 mg vienu reizi dienā. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuri 14. nedēļā sasniedza Spondiloartrīta starptautiskās biedrības 40 (ASAS40) atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija

Abos pētījumos nozīmīgi lielāka pacientu daļa, kura tika ārstēta ar upadacitinību 15 mg, sasniedza ASAS40 atbildes reakciju 14. nedēļā, salīdzinot ar placebo (11. tabula). Skaitliska atšķirība starp terapijas grupām tika novērota 2. nedēļā SELECT-AXIS 1 pētījumā un 4. nedēļā SELECT-AXIS 2 (AS) pētījumā attiecībā uz ASAS40.

Ārstējot ar upadacitinību 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, sākotnējo hsCRO un iepriekšēju bDMARD lietošanu.

11. tabula. Klīniskā atbildes reakcija

Pētījums	SELECT-AXIS 1 bDMARD-iekpriekš neārstēti		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Ārstēšanas grupa				
N	94	93	209	211
ASAS40, % pacientu (95 % TI)^{a, b}				
14. nedēļa	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Atšķirība	26,1 (12,6, 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	

salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)				
ASAS20, % pacientu (95 % TI)^a				
14. nedēļa	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS daļēja remisija, % pacientu (95 % TI)				
14. nedēļa	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % pacientu (95 % TI)				
14. nedēļa	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli ASDAS-CRO pētījumā (95 % TI)				
14. nedēļa	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^c	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
ASDAS neaktīva slimība, % pacientu (95 % TI)				
14. nedēļa	0	16,1 (8,7, 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS zema slimības aktivitāte, % pacientu (95 % TI)				
14. nedēļa	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
ASDAS nozīmīgs uzlabojums, % pacientu (95 % TI)				
14. nedēļa	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^c	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^c
<p>^a ASAS20 (ASAS40) atbildes reakcija ir definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) un absolūts uzlabojums salīdzinājumā ar sākumstāvokli 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 $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību ASAS20 gadījumā vai kā pasliktināšanās par > 0 vienību ASAS40 gadījumā).</p> <p>^b primārais mērķa kritērijs</p> <p>^c daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,001$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo</p> <p>^d daudzveidības kontrolēts $p \leq 0,01$ upadacitinibs salīdzinājumā ar placebo</p> <p>^e daudzveidības nekontrolēts salīdzinājums</p> <p>^f <i>post-hoc</i> analīze SELECT-AXIS 1 pētījumam, daudzveidības nekontrolēta Attiecībā uz binārajiem mērķa kritērijiem 14. nedēļas rezultāti ir balstīti uz pacientu bez atbildes reakcijas imputācijas analīzi (SELECT-AXIS 1) un uz pacientu bez atbildes reakcijas imputācijas analīzi saistībā ar vairākām imputācijas analīzēm (SELECT-AXIS 2 [AS]). Nepārtrauktai mērķa kritēriju nodrošināšanai 14. nedēļas rezultāti ir balstīti uz mazāko kvadrātu vidējo izmaiņu līmeni salīdzinājumā ar sākumstāvokli, izmantojot jauktus modeļus atkārtotu mērījumu analīzei.</p>				

SELECT-AXIS 1 pētījumā efektivitāte tika uzturēta 2 gadu laikā, kā novērtēts ar mērķa kritērijiem, kas uzrādīti 11. tabulā.

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Abos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg, novēroja būtisku fizisko funkciju uzlabošanu attiecībā pret sākumstāvokli, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASFI) izmaiņām no sākumstāvokļa 14. nedēļā. SELECT-AXIS 1 pētījumā BASFI uzlabošanās tika uzturēta 2 gadu laikā.

SELECT-AXIS 2 (AS) pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika novērota nozīmīga kopējo muguras sāpju un nakts muguras sāpju uzlabošanās, salīdzinot ar placebo.

SELECT-AXIS 2 (AS) pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika uzrādīta nozīmīga ar veselību saistītas dzīves kvalitātes un vispārīgās veselības uzlabošanās attiecīgi pēc ASQoL un ASAS veselības indeksa, salīdzinot ar placebo.

Entezīts

SELECT-AXIS 2 (AS) pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem, kuriem sākotnēji bija entezīts (n = 310), 14. nedēļā tika uzrādīta nozīmīga entezīta uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, nosakot pēc izmaiņām no sākumstāvokļa, vērtējot pēc Māstrihtas ankilozējošā spondilīta entezīta rādītāja (MASES).

Spinālā mobilitāte

SELECT-AXIS 2 (AS) pētījumā ar upadacitinibu 15 mg ārstētiem pacientiem 14. nedēļā tika uzrādīta nozīmīga mugurkaula mobilitātes uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc Bātas Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASMI).

Objektīvs iekaisuma rādītājs

Iekaisuma pazīmes novērtēja ar MRI un izteica kā izmaiņas mugurkaula SPARCC rādītājā attiecībā pret sākumstāvokli. Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma 15 mg upadacitiniba, 14. nedēļā bija vērojams nozīmīgs mugurkaula iekaisuma pazīmju samazinājums salīdzinājumā ar placebo grupas pacientiem. SELECT-AXIS 1 pētījumā iekaisuma samazinājums, vērtējot pēc MRI, tika uzturēts 2 gadus.

Atopiskais dermatīts

Upadacitiniba 15 mg vienu reizi dienā un upadacitiniba 30 mg vienu reizi dienā efektivitāte un drošums tika izvērtēti trīs 3. fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 un AD UP) ar kopumā 2584 pacientiem (vecumā no 12 gadiem). Upadacitinibs tika vērtēts 344 pusaudžu vecuma un 2240 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu (AD), kura pienācīgu kontroli nenodrošināja vietēji lietojamās zāles. Sākumstāvoklī pacientiem bija jāatbilst visam tālāk norādītajam: pētnieka vispārējā novērtējuma (*Investigator's Global Assessment* — validēts *IGA-AD*) rezultāts ≥ 3 vispārējā AD (eritēma, indurācija/papulācija un šķidrums) izdalīšanās/garozas veidošanās) izvērtējumā, kas veikts uz pieaugošas smaguma pakāpes skalas no 0 līdz 4, ekzēmas laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*Eczema Area and Severity Index* — *EASI*) rezultāts ≥ 16 (komplekss rezultāts, kas ļauj izvērtēt eritēmas, tūskas/papulācijas, kasīšanās un lihenifikācijas apmēru un smaguma pakāpi 4 dažādās ķermeņa vietās), skartais minimālais ķermeņa virsmas laukums (KVL) ir $\geq 10\%$ un iknedēļas vidējā maksimālās niezes skaitliskās vērtēšanas skalas (*Numerical Rating Scale* — *NRS*) ir ≥ 4 .

Visos trijos pētījumos pacienti 16 nedēļas saņēma upadacitiniba 15 mg vai 30 mg devas, vai atbilstošu placebo. AD UP pētījumā pacienti vienlaicīgi saņēma arī vietēji lietojamus kortikosteroīdus (VKS). Pēc dubultmaskētā perioda pabeigšanas pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti upadacitiniba lietošanai, bija jāsaņem tāda pati deva līdz 260. nedēļai. Pacienti placebo grupā tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1 upadacitiniba 15 mg vai upadacitiniba 30 mg saņemšanai līdz 260. nedēļai.

Sākotnējie raksturlielumi

Monoterapijas pētījumos (MEASURE UP 1 un MEASURE UP 2) 50,0 % pacientu sākumstāvokļa validēts *IGA-AD* rezultāts bija 3 (vidēji smags) un 50,0 % pacientu sākumstāvokļa validēts *IGA-AD* bija 4 (smags). Vidējais sākumstāvokļa *EASI* rezultāts bija 29,3 un vidējais sākumstāvokļa iknedēļas vidējais maksimālās niezes gadījuma *NRS* — 7,3. Pētījumā ar vienlaicīgi lietotiem VKS (AD UP) 47,1 % pacientu sākumstāvokļa validēts *IGA-AD* rezultāts bija 3 (vidēji smags) un 52,9 % pacientu sākumstāvokļa validēts *IGA-AD* bija 4 (smags). Vidējais sākumstāvokļa *EASI* rezultāts bija 29,7 un vidējais sākumstāvokļa iknedēļas vidējais maksimālās niezes gadījuma *NRS* — 7,2.

Klīniskā atbildes reakcija

Monoterapijas pētījumi (MEASURE UP 1 un MEASURE UP 2) un pētījums ar vienlaicīgi lietotiem VKS (AD UP)

Salīdzinot ar placebo, ievērojami lielāka daļa pacientu, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg vai upadacitinibu 30 mg, 16. nedēļā sasniedza validēts IGA-AD 0 vai 1, EASI 75 vai ≥ 4 punktu uzlabojumu uz maksimālās niezes gadījuma NRS. Tika sasniegta arī ātra ādas attīrīšanās un niezes mazināšanās (skatīt 12. tabulu).

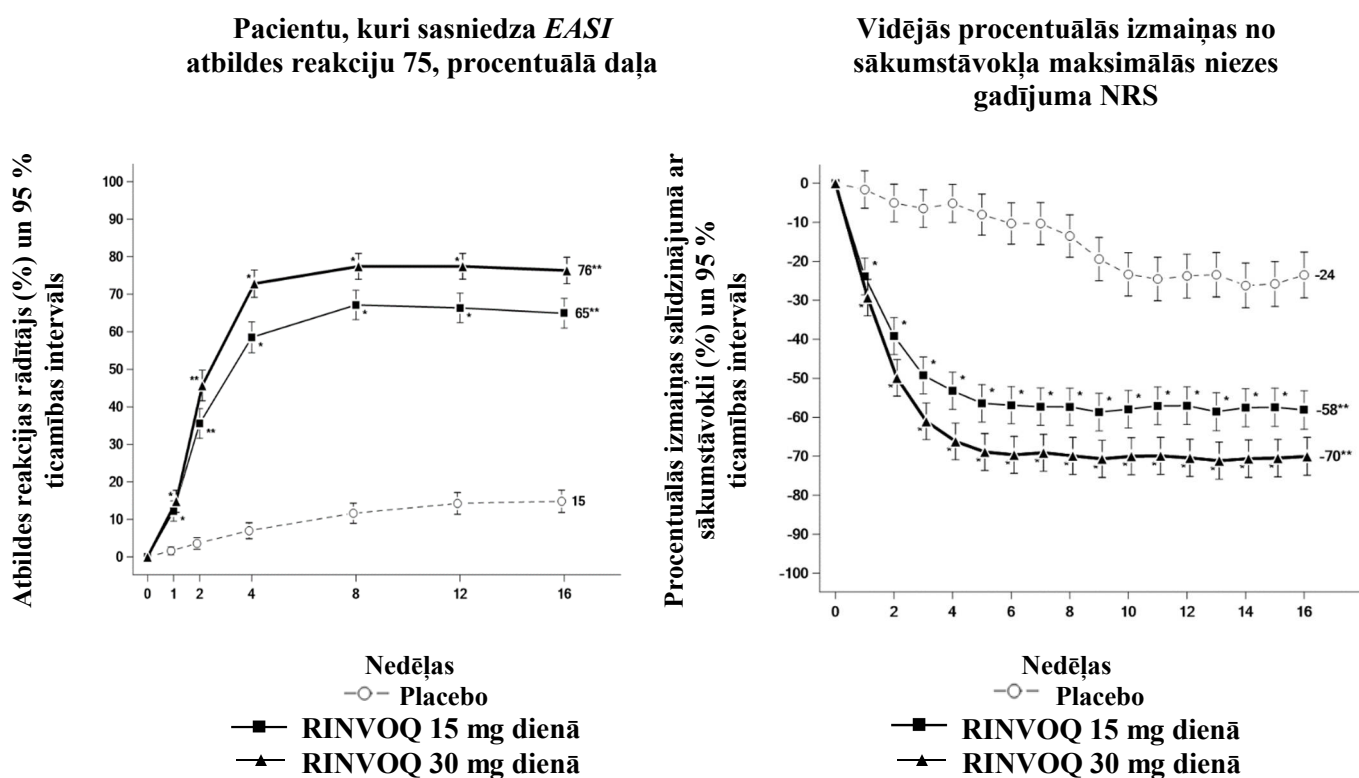
1. attēlā parādīta to pacientu daļa, kuri līdz 16. nedēļai sasniedza attiecīgi EASI atbildes reakciju 75 un vidējās procentuālās izmaiņas maksimālās niezes gadījuma NRS pētījumā MEASURE UP 1 un 2.

12. tabula. Upadacitiniba efektivitātes rezultāti

Pētījums	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + VKS	UPA 15 mg + VKS	UPA 30 mg + VKS
Ārstēšanas grupa									
Randomizēto pētāmo personu skaits	281	281	285	278	276	282	304	300	297
16. nedēļas rādītāji, pacienti ar atbildes reakciju, % (95 % TI)									
Validēts IGA-AD 0/1 ^{a,b} (kombinētais primārais)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (kombinētais primārais)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^c (8,16)	23 ^d (18,27)
Maksimālās niezes gadījuma NRS ^c (uzlabojums par ≥ 4 punktiem)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Agrīnas uzsāšanās rādītāji, pacienti ar atbildes reakciju, % (95% TI)									
EASI 75 ^a (2. nedēļa)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
Maksimālās niezes gadījuma NRS ^c (uzlabojums par ≥ 4 punktiem) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
Saīsinājumi: UPA= upadacitinibs (RINVOQ); PBO = placebo Personas, kuras saņēma glābšanas terapiju vai par kurām trūkst datu, tika uzskatītas par personām bez atbildes									

Pētījums	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
reakcijas uz zālēm. To pacientu skaits un procentuālais daudzums, kuri 16. nedēļā tika uzskatīti par personām bez atbildes reakcijas uz zālēm attiecībā uz EASI 75 un validēta IGA-AD 0/1, jo tika lietota glābšanas terapija attiecīgi placebo, upadacitinibs 15 mg un upadacitiniba 30 mg grupās, MEASURE UP 1 pētījumā bija attiecīgi 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%), MEASURE UP 2 pētījumā bija attiecīgi 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%), un pētījumā AD UP 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%).			
^a Atbilstoši randomizēto pētāmo personu skaitam			
^b Pacients ar atbildes reakciju tika definēts kā pacients ar validēts IGA-AD 0 vai 1 (“tīrs” vai “gandrīz tīrs”) ar samazinājumu par ≥ 2 punktiem uz 0–4 kārtas skaitļu skalas			
^c Rezultāti, kas parādīti to pacientu apakškopā, kuri ir piemēroti izvērtēšanai (pacienti ar maksimālās niezes gadījuma NRS ≥ 4 sākumstāvoklī)			
^d Statistiski nozīmīgs salīdzinājumā ar placebo ar $p < 0,001$			
^e $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo bez daudzveidības kontroles			
^f Statistiski nozīmīgi uzlabojumi salīdzinājumā ar placebo tika novēroti jau 1 dienu pēc 30 mg upadacitiniba lietošanas uzsākšanas un 2 dienas pēc 15 mg upadacitiniba lietošanas uzsākšanas pētījumā MEASURE UP 1 un 2			

1. attēls. Pacientu, kuri sasniedza EASI atbildes reakciju 75, procentuālā daļa un maksimālā niezes rādītāja NRS vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pētījumā MEASURE UP 1 un MEASURE UP 2



*: $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo bez daudzveidības kontroles

** : statistiski nozīmīgs salīdzinājumā ar placebo ar $p < 0,001$

Ārstēšanas iedarbība apakšgrupās (ķermeņa masa, vecums, dzimums, rase un iepriekšēja sistēmiska ārstēšana ar imūnsupresantiem) bija konsekventa, salīdzinot ar rezultātiem vispārējā pētījuma populācijā.

16. nedēļā iegūtie rezultāti tika uzturēti līdz 52. nedēļai pacientiem, kuri tika ārstēti ar upadacitinibu 15 mg vai upadacitinibu 30 mg.

13. tabula. Pacientu ziņotie ārstēšanas ar upadacitinibu rezultāti 16. nedēļā

Pētījums	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Ārstēšanas grupa						
Randomizēto pētāmo personu skaits	281	281	285	278	276	282
Pacienti ar atbildes reakciju, % (95 % TI)						
<i>ADerm-SS Skin Pain</i> (uzlabojums par ≥ 4 punktiem) ^a	15 (10,20)	54° (47,60)	63° (57,69)	13 (9,18)	49° (43,56)	65° (59,71)
<i>ADerm-IS Sleep</i> (uzlabojums par ≥ 12 punktiem) _{a,b}	13 (9,18)	55° (48,62)	66° (60,72)	12 (8,17)	50° (44,57)	62° (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30° (25,36)	41° (35,47)	5 (2,7)	24° (19,29)	38° (32,44)
<i>HADS trauksme <8 un HADS depresija <8</i> ^d	14 (8,20)	46° (37,54)	49° (41,57)	11 (6,17)	46° (38,54)	56° (48,64)
<p>Saīsinājumi: UPA= upadacitinibs (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss; HADS = Hospitālā trauksmes un depresijas skala</p> <p>Personas, kuras lietoja glābšanas medikamentus vai par kurām trūkst datu, tika uzskatītas par personām bez atbildes reakcijas uz zālēm.</p> <p>Norādītās robežvērtības atbilst minimālai klīniski nozīmīgai starpībai (<i>minimal clinically important difference — MCID</i>) un tika izmantotas, lai noteiktu atbildes reakciju.</p> <p>^a Rezultāti, kas parādīti to pacientu apakšgrupā, kuri ir piemēroti izvērtēšanai (pacienti ar novērtējuma rezultātu > MCID sākumstāvoklī)</p> <p>^b <i>ADerm-IS Sleep</i> ļauj izvērtēt grūtības iemigt, ietekmi uz miegu un pamošanos naktī, ko izraisījis AD.</p> <p>^c Rezultāti, kas parādīti to pacientu apakšgrupā, kuri ir piemēroti izvērtēšanai (pacienti ar <i>DLQI</i> > 1 sākumstāvoklī).</p> <p>^d Rezultāti, kas parādīti to pacientu apakšgrupā, kuri ir piemēroti novērtēšanai (pacienti ar HADS trauksmi ≥ 8 vai HADS depresiju sākotnēji ≥ 8)</p> <p>^e Statistiski nozīmīgs salīdzinājumā ar placebo ar $p < 0,001$</p>						

Čūlainais kolīts

Upadacitiniba efektivitāte un drošums tika izvērtēti trijos daudzcentru, dubultaklos, placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos: divi identiski indukcijas terapijas pētījumi, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) un UC-2 (U-ACCOMPLISH), kā arī uzturošās terapijas pētījums UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Slimības aktivitātes pakāpe pamatojās uz pielāgoto Meijo skalu (*adapted Mayo score* - aMS, Meijo skalas punktu sistēma, izņemot ārsta vispārējo novērtējumu), kuras diapazons ir no 0 līdz 9, un tai ir trīs apakšskalas, kas katra iedalīta no 0 (norma) līdz 3 (smaga pakāpe): vēdera izejas biežuma apakšskala (*stool frequency subscore* - SFS), resnās zarnas asiņošanas apakšskala (*rectal bleeding subscore* - RBS) un centrāli pārskatītas endoskopijas apakšskala (*endoscopy subscore* - ES).

Indukcijas terapijas pētījumi (UC-1 un UC-2)

UC-1 un UC-2 pētījumos 988 pacienti (attiecīgi 473 un 515 pacienti) tika randomizēti, lai saņemtu 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā vai placebo 8 nedēļas ar ārstēšanas iedalījuma attiecību 2:1, kā arī iekļauti

efektivitātes analīzē. Visiem iekļautajiem pacientiem bija vidēja vai smagas pakāpes aktīvs čūlainais kolīts, kas definēts aMS skalā no 5 līdz 9 ar ES 2 vai 3, un kam iepriekšējā terapija bija neveiksmīga, tai skaitā nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcijas zudums vai iepriekšējās standartterapijas un/vai bioloģiskās terapijas nepanesamība. Iepriekšēja terapijas neveiksme ar vismaz 1 bioloģisko terapiju (iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme) tika novērota attiecīgi 52% (246/473) un 51% (262/515) pacientiem. Iepriekšējās standartterapijas, bet ne bioloģiskās terapijas neveiksme (bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes) tika novērota attiecīgi 48% (227/473) un 49% (253/515) pacientiem.

UC-1 un UC-2 pētījumā 39% un 37% pacientu sākumstāvoklī saņēma kortikosteroīdus, 1,1% un 0,6% pacientu saņēma metotreksātu un 68% un 69% pacientu saņēma aminosalicilātus. Tiopurīna vienlaicīga lietošana šajos pētījumos nebija atļauta. Pacientu slimības aktivitātes pakāpe bija vidēja (aMS ≥ 5 , ≤ 7) 61% un 60% pacientu, un smaga (aMS > 7) 39% un 40% pacientu.

Primārais mērķa kritērijs bija klīniskā remisija 8. nedēļā saskaņā ar aMS. 14. tabulā ir norādīti primārie un galvenie sekundārie mērķa kritēriji, tai skaitā klīniskā atbildes reakcija, gļotādas sadzīšana, histoloģiskā-endoskopiskā gļotādas sadzīšana un dziļa gļotādas sadzīšana.

14. tabula. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza primāros un galvenos sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus 8. nedēļā indukcijas terapijas pētījumos UC-1 un UC-2

Mērķa kritērijs	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)
Klīniskā remisija^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klīniskā atbildes reakcija^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Gļotādas sadzīšana^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histoloģiskā-endoskopiskā gļotādas sadzīšana^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%

Dziļās gļotādas sadzīšana^c	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Saīsinājumi: PBO = placebo; UPA= upadacitinibs; aMS = pielāgota Meijo skala, pamatojoties uz Meijo skalas punktu sistēmu (izņemot ārsta vispārējo novērtējumu), kuras diapazons ir no 0 līdz 9, un tai ir trīs apakšskalas, kas katra iedalīta no 0 (norma) līdz 3 (smaga pakāpe): vēdera izejas biežuma apakšskala (*stool frequency subscore* - SFS), resnās zarnas asiņošanas apakšskala (*rectal bleeding subscore* - RBS) un centrāli pārskatītas endoskopijas apakšskala (*endoscopy subscore* - ES)

⁺“Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme” pacientu skaits pētījumos UC-1 un UC-2 bija attiecīgi 78 un 89 placebo grupā un attiecīgi 168 un 173 upadacitiniba 45 mg grupā; “Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes” pacientu skaits pētījumos UC-1 un UC-2 bija attiecīgi 76 un 85 placebo grupā un attiecīgi 151 un 168 upadacitiniba 45 mg grupā.

* p < 0,001, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI)

^a Saskaņā ar aMS: SFS ≤ 1 un nepārsniedzot sākumstāvokli, RBS = 0, ES ≤ 1 bez irdenuma

^b Saskaņā ar aMS: samazināšanās ≥ 2 punktiem un ≥ 30% no sākumstāvokļa un RBS ≥ 1 samazināšanās no sākumstāvokļa vai absolūtais RBS ≤ 1.

^c ES ≤ 1 bez irdenuma.

^d ES ≤ 1 bez irdenuma un Geboes skala ≤ 3,1 (norādot neitrofilo leukocītu infiltrāciju < 5% kriptu, bez kriptu bojājuma un bez erozijām, čūlām vai granulācijas audiem)

^e ES = 0, Geboes skala < 2 (norādot neitrofilo leukocītu infiltrācijas neesamību kriptās vai *lamina propria*, bez eozinofilo leukocītu skaita palielināšanās, bez kriptu bojājumiem un bez erozijām, čūlām vai granulācijas audiem)

Slimības aktivitāte un simptomi

Daļēji pielāgotā Meijo skala (*partial adapted Mayo score* - paMS) sastāv no SFS un RBS. Simptomātiskā atbildes reakcija saskaņā ar paMS ir definēta kā samazināšanās ≥ 1 punktu un ≥ 30% no sākumstāvokļa un RBS ≥ 1 samazināšanās vai absolūtais RBS ≤ 1. Statistiski nozīmīga uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo atbilstoši paMS tika novērota jau 2. nedēļā (UC-1: 60,1% salīdzinājumā ar 27,3% un UC-2: 63,3% salīdzinājumā ar 25,9%).

Pagarinātā indukcijas terapija

UC-1 un UC-2 pētījumos kopumā 125 pacienti, kuri nerasniedza klīnisko atbildes reakciju pēc 8 nedēļu ilgas ārstēšanas ar 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, uzsāka 8 nedēļu atklāto pagarināto indukcijas terapijas periodu. Pēc papildu 8 nedēļu ilgas ārstēšanas (16 nedēļas kopumā) ar 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, 48,3% pacientu sasniedza klīnisko atbildes reakciju atbilstoši aMS. No pacientiem, kuri reaģēja uz 16 nedēļu ārstēšanu ar 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, 35,7% un 66,7% pacientu saglabāja klīnisko atbildes reakciju atbilstoši aMS un 19,0% un 33,3% pacientu sasniedza klīnisko remisiju atbilstoši aMS 52. nedēļā, uzturošajā terapijā saņemot attiecīgi 15 mg un 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā.

Uzturošās terapijas pētījums (UC-3)

UC-3 efektivitātes analīze tika novērtēta 451 pacientam, kurš sasniedza klīnisko atbildes reakciju atbilstoši aMS, indukcijas terapijā lietojot 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā 8 nedēļas. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 15 mg, 30 mg upadacitiniba vai placebo vienu reizi dienā līdz 52 nedēļām.

Primārais mērķa kritērijs bija klīniskā remisija 52. nedēļā saskaņā ar aMS. 15. tabulā ir norādīti galvenie sekundārie mērķa kritēriji, tai skaitā klīniskās remisijas saglabāšanās, klīniskā remisija, nelietojot

kortikosteroīdus, gļotādas sadzīšana, histoloģiskā-endoskopiskā gļotādas sadzīšana un dziļa gļotādas sadzīšana.

15. tabula. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza primāro un galvenos sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus 52. nedēļā uzturošās terapijas pētījumā UC-3

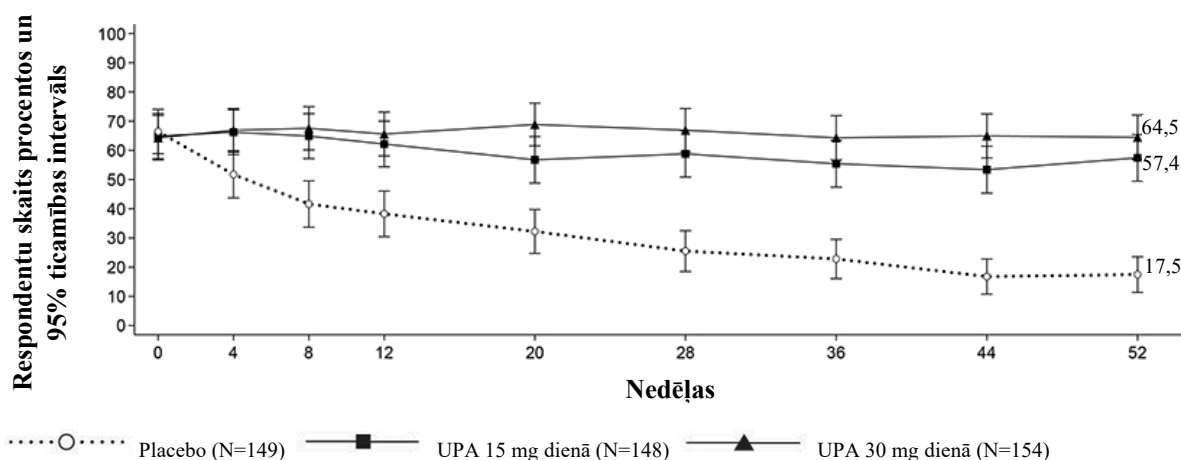
	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ārstēšanas atšķirība 15 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)	Ārstēšanas atšķirība 30 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)
Klīniskā remisija^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Klīniskās remisijas uzturēšana^b	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Klīniskā remisija, nelietojot kortikosteroīdus^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Gļotādas sadzīšana^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histoloģiskā-endoskopiskā gļotādas sadzīšana^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Dziļās gļotādas sadzīšana^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Bez iepriekšējas	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ārstēšanas atšķirība 15 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)	Ārstēšanas atšķirība 30 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)
bioloģiskās terapijas neveiksmes ⁺					
<p>Saīsinājumi: PBO = placebo; UPA= upadacitinibs; aMS = pielāgota Meijo skala, pamatojoties uz Meijo skalas punktu sistēmu (izņemot ārsta vispārējo novērtējumu), kuras diapazons ir no 0 līdz 9, un tai ir trīs apakšskalas, kas katra iedalīta no 0 (norma) līdz 3 (smaga pakāpe): vēdera izejas biežuma apakšskala (<i>stool frequency subscore</i> - SFS), resnās zarnas asiņošanas apakšskala (<i>rectal bleeding subscore</i> - RBS) un centrāli pārskatīta endoskopijas apakšskala (<i>endoscopy subscore</i> - ES)</p> <p>⁺ “Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme” pacientu skaits ir 81, 71 un 73 attiecīgi placebo, upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupā. “Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes” pacientu skaits ir 68, 77 un 81 attiecīgi placebo, upadacitiniba 15 mg un 30 mg grupā.</p> <p>* $p < 0,001$, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI)</p> <p>^a Saskaņā ar aMS: SFS ≤ 1 un nepārsniedzot sākumstāvokli, RBS = 0, ES ≤ 1 bez irdenuma</p> <p>^b Klīniskā remisija atbilstoši aMS 52. nedēļā pacientiem, kuri sasniedza klīnisko remisiju indukcijas terapijas beigās.</p> <p>^c Klīniskā remisija atbilstoši aMS 52. nedēļā un kortikosteroīdu nelietošana ≥ 90 dienas uzreiz pēc 52. nedēļas pacientiem, kuri sasniedza klīnisko remisiju indukcijas terapijas beigās.</p> <p>^d ES ≤ 1 bez irdenuma.</p> <p>^e ES ≤ 1 bez irdenuma un Geboes skala ≤ 3,1 (norādot neitrofilo leukocītu infiltrāciju < 5% kriptu, bez kriptu bojājuma un bez erozijām, čūlām vai granulācijas audiem).</p> <p>^f ES = 0, Geboes skala < 2 (norādot neitrofilo leukocītu infiltrācijas neesamību kriptās vai <i>lamina propria</i>, bez eozinofilo leukocītu skaita palielināšanās, bez kriptu bojājuma un bez erozijām, čūlām vai granulācijas audiem)</p>					

Slimības simptomi

Simptomātiskā remisija atbilstoši paMS, kas definēta kā SFS < 1 un RBS 0 tika sasniegta laika gaitā līdz 52. nedēļai vairāk pacientiem, kuri ārstēti gan ar upadacitinibu 15 mg, gan 30 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo (2. attēls).

2. attēls. Pacientu ar simptomātisko remisiju procentuālais īpatsvars atbilstoši pielāgotajai Meijo skalai laika gaitā uzturošās terapijas pētījumā UC-3



Endoskopiskais novērtējums

Endoskopiskā remisija (gļotādas izskata normalizācija endoskopijā) tika definēta kā ES 0. 8. nedēļā ievērojami lielāks pacientu īpatsvars, kuri lietoja 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo grupu sasniedza endoskopisko remisiju (UC-1: 13,7% salīdzinājumā ar 1,3%, UC-2: 18,2% salīdzinājumā ar 1,7%). Pētījumā UC-3 ievērojami lielāks pacientu īpatsvars, kuri ārstēti ar 15 mg un 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā salīdzinājumā ar placebo sasniedza endoskopisko remisiju 52. nedēļā (24,2% un 25,9% salīdzinājumā ar 5,6%). Gļotādas sadzīšanas saglabāšanos 52. nedēļā ($ES \leq 1$ bez irdenuma) novēroja ievērojami lielākam pacientu īpatsvaram, kuri ārstēti ar 15 mg un 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo (61,6% un 69,5% salīdzinājumā ar 19,2%) tiem pacientiem, kuri sasniedza gļotādas sadzīšanu indukcijas terapijas beigās.

Dzīves kvalitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar upadacitinibu bija ievērojami lielāka un klīniski nozīmīga ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, ko noteica pēc iekaisīgās zarnu slimības anketas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ*) kopējā rezultāta salīdzinājumā ar placebo grupu. Uzlabošanās tika novērota visu 4 domēnu rezultātos: sistēmiskie simptomi (tai skaitā nogurums, sociālā funkcija, emocionālā funkcija un zarnu simptomi (tai skaitā sāpes vēderā un neatliekama vēdera izeja). IBDQ kopējā rezultāta izmaiņas 8. nedēļā no sākumstāvokļa, lietojot 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi 55,3 un 21,7 pētījumā UC-1 un 52,2 un 21,1 pētījumā UC-2. IBDQ kopējā rezultāta izmaiņas 52. nedēļā no sākumstāvokļa bija 49,2, 58,9 un 17,9 pacientiem, kuri ārstēti attiecīgi ar 15 mg, 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā un placebo.

Krona slimība

Upadacitiniba efektivitāte un drošums tika izvērtēti trijos daudzcentru, dubultaklos, placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos: divi indukcijas terapijas pētījumi, CD-1 (U-EXCEED) un CD-2 (U-EXCEL), kam sekoja 52 nedēļu uzturošā terapija un ilgtermiņa pagarinājuma pētījums CD-3 (U-ENDURE). Kombinētie primārie mērķa kritēriji bija klīniska remisija un endoskopiska atbildes reakcija 12. nedēļā pētījumos CD-1 un CD-2 un 52. nedēļā pētījumā CD-3.

Iekļautie pacienti bija vecumā no 18 līdz 75 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (*Crohn's disease* – CD), kas definēta kā vidējais dienas ļoti mīkstu vai šķidru izkārnījumu biežums (*stool frequency* – SF) ≥ 4 un/vai vidējais vēdera sāpju rādītājs (*abdominal pain score* – APS) ≥ 2 un centrāli izvērtētais vienkāršais endoskopiskais rādītājs CD gadījumā (*Simple Endoscopic Score for CD* – SES-CD) ≥ 6 vai ≥ 4 izolētas likumainās zarnas slimības gadījumā, izņemot sašaurinošo daļu. Pacienti ar simptomātiskām zarnu struktūrām tika izslēgti no CD pētījumiem.

Indukcijas terapijas pētījumi (CD-1 un CD-2)

CD-1 un CD-2 pētījumos 1021 pacients (attiecīgi 495 un 526 pacienti) tika randomizēti, lai saņemtu 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā vai placebo 12 nedēļas, ar ārstēšanas iedalījuma attiecību 2:1.

Pētījumā CD-1 visiem pacientiem bija nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākām bioloģisko līdzekļu terapijām vai bija šādu terapiju nepanesība (iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme). No šiem pacientiem 61% (301/495) bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz divām bioloģisko līdzekļu terapijām vai šādu terapiju nepanesība.

Pētījumā CD-2 45% (239/526) pacientu bija nepietiekama atbildes reakcija uz vienu vai vairākām bioloģisko līdzekļu terapijām vai bija šādu terapiju nepanesība (iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme) un 55% (287/526) bija nepietiekama atbildes reakcija uz standartterapijām vai bija šādu terapiju nepanesība, taču ne uz bioloģiskā līdzekļa terapiju (bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes).

CD-1 un CD-2 pētījumos 34% un 36% pacientu sākumstāvoklī saņēma kortikosteroīdus, 7% un 3% pacientu saņēma imūnmodulējošos līdzekļus, un 15% un 25% pacientu saņēma aminosalicilātus.

Abos pētījumos pacienti, kuri sākumstāvoklī saņēma kortikosteroīdus, uzsāka kortikosteroīdu pakāpeniskas pārtraukšanas shēmu, sākot ar 4. nedēļu.

Abi pētījumi ietvēra 12 nedēļu terapijas pagarinājumu ar upadacitinibu 30 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri bija saņēmuši upadacitinibu 45 mg vienu reizi dienā un 12. nedēļā nebija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju saskaņā ar SF/APS ($\geq 30\%$ samazinājums vidējā dienas ļoti mīkstu vai šķidru SF un/vai $\geq 30\%$ samazinājums vidējā dienas APS un neviens no rādītājiem nebija lielāks par rādītāju sākumstāvoklī).

Klīniskā slimības aktivitāte un simptomi

Pētījumos CD-1 un CD-2 nozīmīgi lielāka ar upadacitinibu 45 mg ārstēto pacientu daļa 12. nedēļā sasniedza kombinēto primāro klīniskās remisijas mērķa kritēriju, salīdzinot ar placebo (16. tabula). Iedarbība bija strauja un efektivitāte tika sasniegta jau no 2. nedēļas (16. tabula).

Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma upadacitinibu 45 mg, salīdzinot ar placebo, 12. nedēļā bija nozīmīgi lielāks noguruma samazinājums, mērot pēc FACIT-F punktu skaita, salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Endoskopiskais novērtējums

Pētījumos CD-1 un CD-2 nozīmīgi lielāka ar upadacitinibu 45 mg ārstēto pacientu daļa 12. nedēļā sasniedza endoskopiskās atbildes reakcijas kombinēto primāro mērķa kritēriju, salīdzinot ar placebo (16. tabula). Pētījumos CD-1 un CD-2 lielāka ar upadacitinibu 45 mg ārstēto pacientu daļa (attiecīgi 14% un 19%) sasniedza SES-CD 0–2, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 0% un 5%).

16. tabula. Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza primāros un papildu efektivitātes mērķa kritērijus indukcijas terapijas pētījumos CD-1 un CD-2

Pētījums	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)
Kombinētie primārie mērķa kritēriji 12. nedēļā						
Klīniskā remisija^a	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme				N=78 14%	N=161 47%	33% (22; 44)
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes				N=98 29%	N=189 54%	26% (14; 37)
Endoskopiskā atbildes reakcija^b	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme				N=78 9%	N=161 38%	29% (19; 39)
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes				N=98 16%	N=189 52%	36% (25; 46)
Papildu mērķa kritēriji 12. nedēļā						
Klīniskā remisija saskaņā ar CDAI^c	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)^d	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19; 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22; 44)*
Endoskopiskā remisija^f	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Gļotādas sadzīšana^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13; 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14; 25)***
Agrīnas iedarbības mērķa kritēriji						
Klīniskā remisija 4. nedēļā^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 2. nedēļā^d	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
<p>Saīsinājumi: PBO = placebo, UPA = upadacitinibs. * p < 0,001, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI). ** p < 0,01, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI). *** nominālā p < 0,001 UPA salīdzinājumā ar PBO, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI). ^a Vidējais dienas SF ≤ 2,8 un APS ≤ 1,0 un neviens rādītājs nav lielāks par rādītāju sākumstāvoklī. ^b SES-CD samazinājums > 50% no indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvokļa (vai pacientiem ar SES-CD 4 indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvoklī samazinājums vismaz par 2 punktiem no indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvokļa). ^c CDAI < 150. ^d CDAI samazinājums no sākumstāvokļa par vismaz 100 punktiem.</p>						

^e Steroīdu lietošanas pārtraukšana un klīniskās remisijas sasniegšana pacientiem, kuri sākumstāvoklī lietoja steroīdus.

^f SES-CD ≤ 4 un samazinājums vismaz par 2 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, un neviens apakšskalas rādītājs > 1 jebkurā individuālajā mainīgajā.

^g SES-CD čūlainas virsmas apakšskalas rādītājs 0 pacientiem ar SES-CD, kuriem sākumstāvoklī čūlainas virsmas apakšskalas rādītājs ≥ 1 .

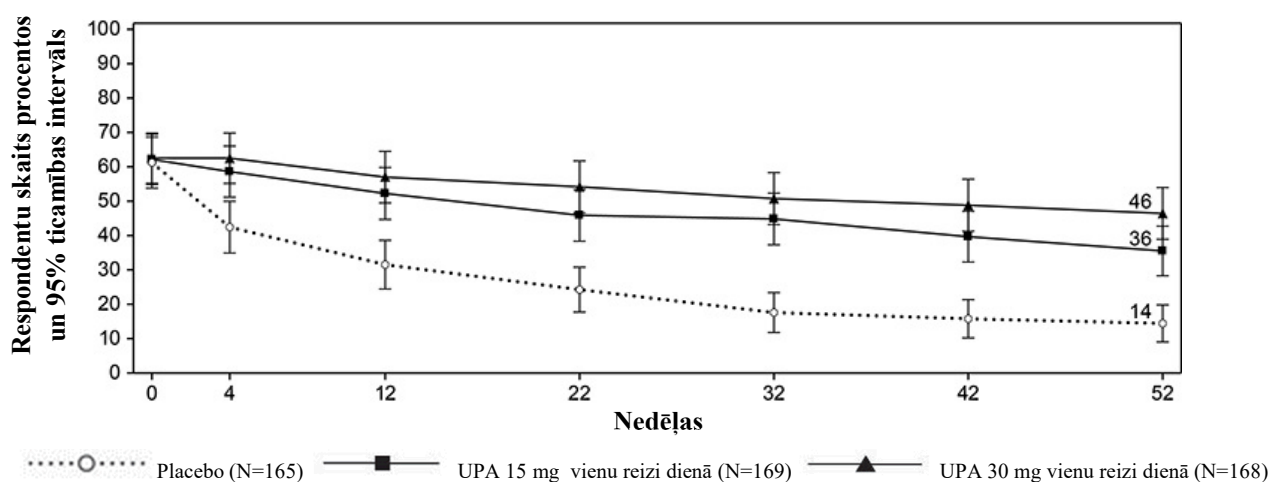
Uzturošās terapijas pētījums (CD-3)

CD-3 efektivitātes analīzē novērtēja 502 pacientus, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju atbilstoši SF/APS, indukcijas terapijā lietojot 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā 12 nedēļas. Pacienti tika atkārtoti randomizēti uzturošās terapijas saņemšanai, kas bija upadacitinibs 15 mg vai 30 mg vienu reizi dienā vai placebo 52 nedēļas.

Klīniskā slimības aktivitāte un simptomi

Ievērojami lielāks to pacientu īpatsvars, kas saņēma ārstēšanu ar upadacitinibu 15 mg un 30 mg, sasniedza klīniskās remisijas kombinēto primāro mērķa kritēriju 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo (3. attēls, 17. tabula).

3. attēls. Pacientu ar klīnisko remisiju procentuālais īpatsvars uzturošās devas pētījumā CD-3



Pacientiem, kuri saņēma 30 mg upadacitiniba, bija nozīmīgi lielāks uzlabojums no sākumstāvokļa noguruma rādītājā, nosakot ar FACIT-F rādītāju 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo.

17. tabula. Pacientu daļa, kas sasniedza primāros un papildu efektivitātes mērķa kritērijus uzturošās terapijas pētījuma CD-3 52. nedēļā

Ārstēšanas grupa	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Ārstēšanas atšķirība 15 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)	Ārstēšanas atšķirība 30 mg salīdzinājumā ar PBO (95% TI)
Kombinētie primārie mērķa kritēriji					
Klīniskā remisija^a	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Endoskopiskā atbildes reakcija^b	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Iepriekšēja bioloģiskās terapijas neveiksme	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Bez iepriekšējas bioloģiskās terapijas neveiksmes	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Papildu mērķa kritēriji					
Klīniskā remisija saskaņā ar CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Klīniskā atbildes reakcija (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas^{a,c}	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*
Klīniskās remisijas uzturēšana^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Endoskopiskā remisija^g	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Ģlotādas sadzišana^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Dziļa remisija^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Saīsinājumi: PBO = placebo, UPA = upadacitinibs.

⁺ Placebo grupu veidoja pacienti, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju saskaņā ar SF/APS, lietojot upadacitinibu 45 mg indukcijas terapijas pētījuma beigās, un tika randomizēti placebo saņemšanai uzturošās terapijas sākumā.

* p < 0,001, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI).

** p < 0,01, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI).

*** nominālā p < 0,001 UPA salīdzinājumā ar PBO, pielāgota ārstēšanas atšķirība (95% TI).

^a Vidējais dienas SF ≤ 2,8 un APS ≤ 1,0 un neviens rādītājs nav lielāks par rādītāju sākumstāvoklī.

^b SES-CD samazinājums > 50% no indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvokļa (vai pacientiem ar SES-CD 4 indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvoklī vismaz 2 punktu samazinājums no indukcijas terapijas pētījuma sākumstāvokļa).

^c CDAI < 150.

^d CDAI samazinājums ≥ 100 punkti no sākumstāvokļa.

^e Nelietoja kortikosteroīdus 90 dienas pirms 52. nedēļas un sasniedza klīnisko remisiju. Starp apakškopas pacientiem, kuri indukcijas terapijas pētījumā sākumstāvoklī lietoja kortikosteroīdus, 38% (N=63) upadacitiniba 15 mg grupā, 38% (N=63) upadacitiniba 30 mg grupā un 5% (N=61) placebo grupā nelietoja kortikosteroīdus 90 dienas pirms 52. nedēļas un sasniedza klīnisko remisiju.

^f Definēta kā klīniskās remisijas sasniegšana 52. nedēļā pacientiem, kuri sasniedza klīnisko remisiju, uzsākot uzturošās terapijas pētījumu.

^g SES-CD ≤ 4 un samazinājums vismaz par 2 punktiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, un neviens apakšskalas rādītājs > 1 jebkurā individuālajā mainīgajā.

^h SES-CD čūlainas virsmas apakšskalas rādītājs 0 pacientiem ar SES-CD, kuriem sākumstāvoklī čūlainas virsmas apakšskalas rādītājs ≥ 1 .

ⁱ Klīniskā remisija un endoskopiskā remisija.

Pacienti, kuriem saskaņā ar SF/APS 12. nedēļā pētījumos CD-1 un CD-2 nebija atbildes reakcijas uz upadacitiniba indukcijas terapiju (122 pacienti), saņēma upadacitinibu 30 mg vienu reizi dienā papildus 12 nedēļas. No šiem pacientiem 53% sasniedza klīnisko atbildes reakciju 24. nedēļā. No pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz terapiju pagarinājuma periodā un kuri turpināja saņemt uzturošo terapiju ar upadacitinibu 30 mg, 25% sasniedza klīnisko remisiju un 22% sasniedza endoskopisko atbildes reakciju 52. nedēļā.

Endoskopiskais novērtējums

Pētījumā CD-3 nozīmīgi lielāka ar upadacitinibu 15 mg un 30 mg ārstēto pacientu daļa 52. nedēļā sasniedza endoskopiskās atbildes reakcijas kombinēto primāro mērķa kritēriju, salīdzinot ar placebo (17. tabula). Papildus endoskopiskajiem mērķa kritērijiem, kas aprakstīti 17. tabulā, lielāka ar upadacitinibu 15 mg un 30 mg ārstēto pacientu daļa (attiecīgi 11% un 21%), 52. nedēļā sasniedza SES-CD 0–2, salīdzinot ar placebo (3%). No pacientiem, kuri sākumstāvoklī lietoja steroīdus, endoskopisko remisiju, nelietojot kortikosteroīdus, 52. nedēļā sasniedza lielāka pacientu daļa, kuri lietoja upadacitinibu 15 mg un 30 mg (attiecīgi 17% un 25%), salīdzinot ar placebo (3%).

Ārpuszarnu izpausmju izzušana

Ārpuszarnu izpausmju izzušana 52. nedēļā tika novērota lielākai ar upadacitinibu 15 mg ārstētai pacientu daļai (25%), un nozīmīgi lielākai ar upadacitinibu 30 mg ārstētai pacientu daļai (36%), salīdzinot ar placebo (15%).

Glābšanas terapija

CD-3 pētījumā pacienti, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija vai kuriem uzturošās terapijas laikā izzuda atbildes reakcija, varēja saņemt glābšanas terapiju ar upadacitinibu 30 mg. No pacientiem, kuri bija randomizēti upadacitiniba 15 mg grupā un saņēma upadacitiniba 30 mg glābšanas terapiju vismaz 12 nedēļas, 84% (76/90) sasniedza klīnisko atbildes reakciju saskaņā ar SF/APS un 48% (43/90) sasniedza klīnisko remisiju 12. nedēļā pēc glābšanas terapijas uzsākšanas.

Ar veselību saistītie dzīves kvalitātes iznākumi

Ar upadacitinibu ārstētie pacienti sasniedza lielāku ar veselību saistītā dzīves kvalitātes rādītāja (*health-related quality of life* – HRQOL) uzlabojumu, to nosakot pēc iekaisīgās zarnu slimības anketas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ) kopējā rezultāta, salīdzinot ar placebo. Uzlabošanās tika novērota visu 4 domēnu rezultātos: sistēmiskie simptomi (tai skaitā nogurums) un zarnu simptomi (tai skaitā sāpes vēderā un neatliekama vēdera izeja), kā arī sociālā un emocionālā funkcionēšana. IBDQ kopējā rezultāta izmaiņas no sākumstāvokļa 12. nedēļā, lietojot 45 mg upadacitiniba vienu reizi dienā, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 46,0 un 21,6 pētījumā CD-1 un 46,3 un 24,4 pētījumā CD-2. IBDQ kopējā rezultāta izmaiņas 52. nedēļā no sākumstāvokļa bija 59,3; 64,5 un 46,4 pacientiem, kuri ārstēti attiecīgi ar 15 mg, 30 mg upadacitiniba vienu reizi dienā un placebo.

Pediātriskā populācija

Kopumā 344 pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu tika randomizēti trīs 3. fāzes pētījumos, lai monoterapijā vai kombinācijā ar vietēji lietojamiem kortikosteroīdiem saņemtu 15 mg upadacitiniba (N=114) vai 30 mg upadacitiniba (N=114), vai atbilstošu placebo (N=116). Efektivitāte bija konsekventa, salīdzinot pusaudžus un pieaugušos. Drošuma profils pusaudžiem kopumā bija līdzīgs nevēlamo blakusparādību profilam pieaugušajiem, palielinoties dažu nevēlamu notikumu, tai skaitā neitropēnijas un *herpes zoster*, biežumam, kas atkarīgs no devas. Lietojot abas devas, pusaudžiem neitropēnijas rādītājs nedaudz palielinājās, salīdzinot ar pieaugušajiem. *Herpes zoster* rādītājs pusaudžiem, lietojot 30 mg devu, bija līdzīgs pieaugušajiem. 30 mg devas drošuma un efektivitāte pusaudžiem joprojām tiek pētīta.

18. tabula. Upadacitiniba efektivitātes rezultāti pusaudžiem 16. nedēļā

Pētījums	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + ĀKS	UPA 15 mg + ĀKS
Ārstēšanas grupa						
Randomizēto pusaudžu vecuma pacientu skaits	40	42	36	33	40	39
Pacienti ar atbildes reakciju, % (95 % TI)						
Validēts <i>IGA-AD</i> 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
<i>EASI</i> 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Maksimālās niezes gadījuma NRS ^c (uzlabojums par ≥ 4 punktiem)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Saīsinājumi: UPA= upadacitinibs (RINVOQ); PBO = placebo. Personas, kuras lietoja glābējzāles vai par kurām trūkst datu, tika uzskatītas par personām bez atbildes reakcijas uz zālēm. ^a Atbilstoši randomizēto pētāmo personu skaitam ^b Pacients ar atbildes reakciju tika definēts kā pacients ar validēts <i>IGA-AD</i> 0 vai 1 (“tīrs” vai “gandrīz tīrs”) ar samazinājumu par ≥ 2 punktiem uz 0–4 kārtas skaitļu skalas ^c Rezultāti, kas parādīti to pacientu apakšgrupā, kuri ir piemēroti izvērtēšanai (pacienti ar maksimālās niezes gadījuma NRS ≥ 4 sākumstāvoklī)						

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), atopiskā dermatīta, čūlainā kolīta un Krona slimības pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Upadacitiniba 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 upadacitiniba ilgstošās darbības tablešu lietošanas upadacitinibs uzsūcas, un T_{max} mediāna ir no 2 līdz 4 stundām. Upadacitiniba lietošana vienlaicīgi ar treknu maltīti klīniski nozīmīgi neietekmēja upadacitiniba iedarbību (AUC palielinājās par 29% un C_{max} par 39% līdz 60%). 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% upadacitiniba. Upadacitinibs vienmērīgi sadalās starp plazmu un asins šūnām, par ko liecina attiecība starp asinīm un plazmu 1,0.

Biotransformācija

Upadacitiniba metabolisms notiek ar CYP3A4 līdzdalību, bet tajā, iespējams, ir nedaudz iesaistīts CYP2D6. Upadacitiniba 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 fecēm (38%). Aptuveni 34% upadacitiniba devas tika izvadīti metabolītu veidā. Upadacitiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no 9 līdz 14 stundām.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

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. Viegliem vai vidēja smaguma nieru darbības traucējumiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz upadacitiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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.

Pediātriskā populācija

Upadacitiniba farmakokinētika pediātriskiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, aksiālo spondiloartrītu, čūlaino kolītu un Krona slimību vēl nav vērtēta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Upadacitiniba farmakokinētika un koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 līdz 17 gadu vecumam ar atopisko dermatītu. Devas pusaudžiem no 30 kg līdz < 40 kg tika noteiktas, izmantojot populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju.

Upadacitiniba farmakokinētika bērniem (jaunākiem par 12 gadiem) ar atopisko dermatītu nav noteikta.

Būtiski faktori

Vecumam, dzimumam, ķermeņa masai, rasei un etniskajai izcelsmei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz upadacitiniba iedarbību. Upadacitiniba farmakokinētika reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, aksiālā spondiloartrīta, atopiskā dermatīta, čūlainā kolīta un Krona slimības 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 aptuveni 4 reizes, klīnisko devu 30 mg 2 reizes un 45 mg 1,7 reizes *Sprague-Dawley* žurku tēviņiem un 15 mg aptuveni 10 reizes, 30 mg 5 reizes un 45 mg 4 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.

Balstoties uz laukumu zem līknes (AUC) auglības un agrīnās embrioloģiskās attīstības pētījumā, upadacitinibs neietekmēja ne žurku tēviņu, ne mātīšu auglību, kad tās tika pakļautas attiecīgi aptuveni 17 un 34 reizes lielākai iedarbībai nekā 45 mg deva, kas ir maksimālā rekomendējamā deva (*maximum recommended human dose* – MRHD) cilvēkam. Šajā pētījumā ar žurkām biežāk sastopamā ar devu saistītā augļu rezorbija, kas izpaužas kā pēcimplantācijas zudums, tika skaidrota ar upadacitiniba negatīvo ietekmi uz attīstību/tā teratogēno iedarbību. Netika novērotas nevēlamās blakusparādības pie iedarbības, kas bija zemāka par klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC). Pēcimplantācijas zudumi tika novēroti pie iedarbības, kas 9 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību pie MRHD 45 mg (pamatojoties uz AUC).

Dzīvnieku embrija un augļa attīstības pētījumos upadacitinibs bija teratogēns gan žurkām, gan trušiem. Lietojot 15 mg, 30 mg un 45 mg (MRHD) devas, upadacitinibs izraisīja biežākas skeleta malformācijas žurkām, kas 1,6, 0,8 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību (AUC). Trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras malformācijas, kas 15, 7,6 un 6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 15 mg, 30 mg un 45 mg devas (AUC).

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 upadacitinibu saistītā materiāla pienā bija pamatmolekula upadacitinibs.

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) (tikai 15 mg stiprumam)
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172) (tikai 45 mg stiprumam)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes
Ilgstošās darbības tabletes blisteros: 2 gadi
Ilgstošās darbības tabletes pudelēs: 3 gadi

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
Ilgstošās darbības tabletes blisteros: 2 gadi
Ilgstošās darbības tabletes pudelēs: 3 gadi

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

2 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

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

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.

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes

Polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna – alumīnija kalendārie blisteri iepakojumos ar 28 vai 98 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.

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

Polivinilhlorīda/polietilēna/polihlortrifluoretilēna – alumīnija kalendārie blisteri iepakojumos ar 28 ilgstošās darbības tabletēm.

ABPE pudeles ar desikantu un polipropilēna vāciņu kartona kasītē, kurā ir 28 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. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS 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
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

9. 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 valstu 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), MACE, VTE un ļaundabīgajiem audzējiem, 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 jāsaturs:

- Zāļu apraksts,
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem,
- Pacienta kartīte.

Rokasgrāmatai veselības aprūpes speciālistiem jāsaturs 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 par indikācijām un devām, lai uzsvērtu, kam upadacitinibs jālieto;
- lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem;
 - atgādinājums par risku šiem pacientiem un 15 mg devas lietošanu.
- Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem informēt pacientus par pacienta kartītes nozīmi.
- *Nopietnu un oportūnistisku infekciju risks, ieskaitot TB*
 - informācija par infekciju risku upadacitinība lietošanas laikā;
 - informācija par paaugstinātu nopietnu infekciju risku pacientiem no 65 gadu vecuma;
 - sīkāka informācija par to, kā samazināt infekciju risku ar konkrētiem klīniskiem pasākumiem (kādi laboratoriskie rādītāji jāizmanto, lai uzsāktu upadacitinība lietošanu, veiktu tuberkulozes (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 pacientēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz turpmāk minēto: upadacitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā, pacientēm 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.
- *Nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu risks*
 - pacientiem ar augstu MACE risku upadacitinību drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks;
 - informācija par hiperlipidēmijas risku upadacitinība terapijas laikā;
 - norādījumi par lipīdu līmeņa kontroli un paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanu saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

- *VTE risks*
 - riska faktoru piemēri, kas pacientiem var paaugstināt venozas trombembolijas (VTE) risku, un kuriem pacientiem upadacitinibs jālieto piesardzīgi;
 - augstam riskam pakļautiem pacientiem ārstēšanas laikā upadacitinibs jālieto piesardzīgi;
 - norādījumi par to, ka pacientiem ir nepieciešama periodiska atkārtota izmeklēšana VTE riska izmaiņu novērtēšanai;
 - norādījumi par nepieciešamību pārtraukt upadacitiniba lietošanu, VTE novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu, ja attīstās dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas klīniskās pazīmes.
- *Ļaundabīgu audzēju risks*
 - pacientiem ar augstu ļaundabīgu audzēju risku upadacitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejama piemērota alternatīva terapija, norādot piemērus, kuriem var būt augsts risks;
 - atgādinājums par periodiskas ādas pārbaudes nepieciešamību pacientiem.
- *Kuņģa un zarnu trakta perforācijas risks*
 - upadacitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar kuņģa un zarnu trakta perforācijas risku, norādot piemērus, kuriem var būt šāds risks;
 - atgādinājums, ka pacienti, kuri sūdzas par jaunām vēdera darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem, ir nekavējoties jāizmeklē, lai agrīni identificētu divertikulītu vai kuņģa un zarnu trakta perforāciju.

Informācija par upadacitiniba lietošanu vidēji smaga un smaga AD gadījumā

30 mg upadacitiniba deva atopiskā dermatīta gadījumā

- informācija par no devas atkarīgu nopietnu infekciju un *herpes zoster* pieaugumu, lietojot upadacitinibu;
- informācija par no devas atkarīgu NMSC un ļaundabīgo audzēju sastopamības palielināšanos;
- informācija par no devas atkarīgas lipīdu līmeņa plazmā paaugstināšanos, lietojot upadacitinibu;
- informācija par to, ka 30 mg deva nav ieteicama noteiktām populācijām (pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus);
- informācija par to, ka ārstēšanai ir jāizmanto vismazākā efektīvā upadacitiniba deva.

Upadacitiniba lietošana pusaudžiem no 12 gadu vecuma

- atgādinājums par to, ka var tikt apsvērta dzīvu novājinātu vakcīnu (t. i., *varicella*, MMR, BCG) lietošana atbilstoši vietējām vadlīnijām. Informācija par to, ka šīs vakcīnas nedrīkst ievadīt tieši pirms ārstēšanas ar upadacitinibu vai tās laikā;
- informācija par to, ka pusaudžiem jāatgādina par iespējamiem grūtniecības riskiem, un par atbilstošas efektīvas kontracepcijas metodes lietošanu;
- Informācija, kas jāsniedz meitenēm, kurām vēl nav sākušās menstruācijas, vai viņu aprūpētājam, par to, ka gadījumā, ja menstruācijas sākas, par to ir jāinformē.

Informācija par upadacitiniba lietošanu vidēji smaga un smaga čūlainā kolīta vai Krona slimības gadījumā

- Atgādinājums par indukcijas terapijas un uzturošās terapijas devas pārskatīšanu zāļu marķējumā.
- Informācija par no upadacitiniba devas atkarīgu nopietnu infekciju un *herpes zoster* sastopamības palielināšanos.
- Informācija par no devas atkarīgu NMSC un ļaundabīgo audzēju sastopamības palielināšanos.
- Atgādinājums par indukcijas terapijas un uzturošās terapijas devu noteiktās pacientu

grupās (pacienti, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus un kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi).

- Informācija par to, ka uzturošai terapijai ir jāizmanto vismazākā efektīvā upadacitiniba deva.

Tiks iekļauti norādījumi par to, kur ziņot par blakusparādībām.

Tiks iekļauti norādījumi par to, kā piekļūt digitālai veselības aprūpes speciālista informācijai, ja piemērojams.

Izglītojošiem materiāliem pacientiem jāsaturs:

- lietošanas instrukcija pacientam;
- pacienta kartīte.
- **Pacienta kartītei** jāsaturs šāda galvenā informācija:
 - upadacitiniba izrakstītāja kontaktinformācija;
 - norādījumi, ka pacienta 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 upadacitiniba terapijas laikā. Norādīti dzīvo vakcīnu piemēri.
 - informācija par riskiem, kuriem pacientam un viņa veselības aprūpē iesaistītajiem speciālistiem jāpievērš uzmanība, tajā skaitā:
 - Sirds slimības risks:
 - aprakstītas sirds slimības pazīmes/ simptomi, kas pacientam ir jāzina, lai viņš varētu vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista.
 - atgādinājums lietot kontracepciju un ka upadacitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā un ka jāinformē veselības aprūpes speciālists gadījumā, ja upadacitiniba 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;
 - atgādinājums par vēža risku. Atgādinājums par ādas vēzi, lai pacienti informētu ārstu, ja viņi pamana ādas jaunveidojumus;
 - cauruma, kas veidojas zarnas sienā, risks – pazīmju un simptomu apraksts, par kuriem pacientam ir jāzina, lai varētu vērsties pie veselības aprūpes speciālista.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA 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

rinvoq 15 mg

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

Nekošļāji, 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

rinvoq 15 mg

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 IEVADIŠANAS 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

rinvoq 15 mg

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

rinvoq 15 mg

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

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**

rinvoq 15 mg

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.

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 IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļājiet, 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 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 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

rinvoq 15 mg

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 IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļāji, 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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Blisteriepakojumu kastīte (individuāla kastīte)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 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/1/19/1404/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog 30 mg

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

98 tablešu ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 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

Nekošļāji, 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/1/19/1404/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvog 30 mg

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 30 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 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

Nekošļāji, 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/1/19/1404/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvoq 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakoju

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 30 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.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Pudeles kartona kastīte (30 un 90 tablešu iepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS 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 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinoq 30 mg

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 30 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 mg upadacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Nekošļāji, 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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Blisteriepakojumā/pudeles kartona kastītē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 45 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.

Nedrīkst norīt desikantu.

QR kods tiks pievienots

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par RINVOQ lietošanu, 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.

Uzglabāt cieši noslēgtā oriģināla 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 Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rinvoq 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 45 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.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes
upadacitinibum

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

Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 45 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.

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 oriģināla 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
RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes
RINVOQ 45 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 novērotajam 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. Samazinot enzīma, ko sauc par Janus kināzi, aktivitāti organismā, RINVOQ samazina iekaisumu šādu slimību gadījumā:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātiskais artrīts;
- aksiālais spondiloartrīts;
 - neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts;
 - ankilozējošais spondilīts (AS, radiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts);
- atopiskais dermatīts;
- čūlainais kolīts;
- Krona slimība.

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.

Aksiālais spondiloartrīts (neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts un ankilozējošais spondilīts)

RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar aksiālo spondiloartrītu. Aksiālais spondiloartrīts ir slimība, kas galvenokārt izraisa mugurkaula iekaisumu. Ja Jums ir aktīvs aksiālais spondiloartrīts, Jums vispirms parakstīs citas zāles. Ja šīs zāles nedarbosies pietiekami labi, Jūs saņemsiet RINVOQ aksiālā spondiloartrīta 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.

Atopiskais dermatīts

RINVOQ lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadiem ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, ko sauc arī par “atopisko ekzēmu”. RINVOQ drīkst lietot kopā ar zālēm ekzēmas ārstēšanai, ko Jūs lietojat uz ādas, vai arī to drīkst lietot atsevišķi.

RINVOQ lietošana var uzlabot Jūsu ādas stāvokli un samazināt niezi un uzliesmojumus. RINVOQ var palīdzēt uzlabot sāpju, trauksmes un depresijas simptomus, kas var būt cilvēkiem ar atopisko dermatītu. RINVOQ var palīdzēt arī mazināt miega traucējumus un uzlabot kopējo dzīves kvalitāti.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar čūlaino kolītu, kuriem nebija pietiekama atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju vai bija šīs terapijas nepanesība.

RINVOQ var palīdzēt samazināt slimības pazīmes un simptomus, tai skaitā asinis fēcēs, sāpes vēderā, vajadzība bez kavēšanās doties uz labierīcībām vai samazināt labierīcību apmeklējuma reižu skaitu. Šāda iedarbība var atvieglot Jūsu parastās ikdienas aktivitātes un samazināt nogurumu.

Krona slimība

Krona slimība ir iekaisīga slimība, kas var skart jebkuru gremošanas trakta daļu, taču visbiežāk tā ietekmē zarnas. RINVOQ lieto, lai ārstētu pieaugušos ar Krona slimību, kuriem nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz iepriekšējo terapiju vai bija šīs terapijas nepanesība.

RINVOQ var palīdzēt samazināt slimības pazīmes un simptomus, tai skaitā vajadzību bez kavēšanās doties uz tualeti un samazināt tualetes apmeklējuma reižu skaitu, sāpes vēderā un zarnu gļotādas iekaisumu. Šāda iedarbība var atvieglot Jūsu parastās ikdienas aktivitātes un samazināt nogurumu.

2. Kas Jums jāzina pirms RINVOQ lietošanas

Nelietojiet RINVOQ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret upadacitinību 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 vai ja Jums bieži rodas infekcijas. Informējiet ārstu, ja Jums rodas tādi simptomi kā drudzis, brūces, izteiktāka noguruma sajūta nekā parasti vai zobu bojājumi, jo tās var būt infekcijas pazīmes. RINVOQ var vājināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām, pastiprināt esošu infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašanās iespēju. Ja Jums ir cukura diabēts vai esat 65 gadus vecs vai vecāks, Jums pastāv lielāka iespēja iegūt infekcijas;
- 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 rozēs) pazīmes;
- Jums jebkad ir bijis B vai C hepatīts;
- Jums ir nesen veikta vakcinācija (imūnizācija) vai arī Jūs plānojat to veikt – tas ir tādēļ, ka RINVOQ lietošanas laikā nav ieteicama vakcinācija ar dzīvajām vakcīnām;
- Jums ir vai ir bijis vēzis, Jūs smēķējat vai kādreiz esat smēķējis, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai RINVOQ Jums ir piemērots;
- pacientiem, kuri lietoja RINVOQ, ir novērots nemelanomas ādas vēzis. Ārsts var ieteikt Jums regulāri pārbaudīt ādu RINVOQ lietošanas laikā. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās jauni ādas bojājumi vai ja mainās esošo bojājumu izskats, informējiet par to ārstu;
- Jums ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi, jo ārsts pārrunās ar Jums, vai RINVOQ Jums ir piemērots;
- Jūsu aknas nedarbojas tik labi, kā vajadzētu;
- Jums iepriekš ir bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija), vai ja Jums ir paaugstināts to attīstības risks (piemēram, ja Jums nesen ir bijusi plaša ķirurģiska operācija, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju vai ja Jums vai Jūsu tuviem radniekiem ir atklāti asins recēšanas traucējumi). Ārsts ar Jums pārrunās, vai RINVOQ Jums ir piemērots. Informējiet ārstu, ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai muguras augšdaļā, kājas vai rokas pietūkums, sāpes vai jutīgums kājās vai kāju vai roku ādas apsārtums vai krāsas izmaiņas, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins recekļiem vēnās;
- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir neizskaidrotas sāpes kuņģī (vēderā), ir vai ir bijis divertikulīts (sāpīgs nelielu zarnu gļotādas kabatu iekaisums) vai kuņģa vai zarnu čūlas, vai arī Jūs lietojat nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus.

Ja Jums ir radušās kādas no tālāk minētajām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties izstāstiet ārstam:

- tādi simptomi kā izsitumi (nātrene), apgrūtināta elpošana vai lūpu, mēles vai rīkles tūska, jo Jums varbūt ir alerģiska reakcija. Dažiem cilvēkiem, kuri lietoja RINVOQ, ir bijušas nopietnas alerģiskas reakcijas. Ja Jums RINVOQ lietošanas laikā rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet RINVOQ lietošanu un lūdziet neatliekamu medicīnisku palīdzību;
- spēcīgas sāpes vēderā, īpaši kopā ar drudzi, sliktu dūšu un vemšanu.

Asins analīzes

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

Gados vecāki pacienti

Pacientiem vecumā no 65 gadiem ir augstāks infekciju risks. Pastāstiet savam ārstam, tiklīdz pamanāt jebkuras infekcijas pazīmes vai simptomus.

Pacienti no 65 gadu vecuma var būt paaugstināts infekciju, sirdsdarbības traucējumu (tai skaitā sirdslēkmes) un dažu vēža veidu risks. Ārsts ar Jums apspriedīs to, vai RINVOQ Jums ir piemērots.

Bērni un pusaudži

RINVOQ nav ieteicams lietot bērniem ar atopisko dermatītu līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar svaru līdz 30 kg. Tas ir tādēļ, ka zāles šiem pacientiem nav pētītas.

RINVOQ nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kas slimo ar reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, aksiālo spondiloartrītu (neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu un ankilozējošo spondilītu), čūlaino kolītu vai Krona slimību. 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, itraconazolu, 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, azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu, ciklosporīnu un takrolīmu);
- zāles, kas Jums var palielināt kuņģa un zarnu trakta perforācijas vai divertikulīta risku, piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (parasti lieto sāpīgu un/vai iekaisīgu muskuļu un locītavu slimību ārstēšanai) un/vai opioīdus (lieto spēcīgu sāpju ārstēšanai), un/vai kortikosteroīdus (parasti lieto iekaisīgu stāvokļu ārstēšanai).

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 iestāsies grūtniecība, nekavējoties aprunājieties ar ārstu.

Ja RINVOQ lietošanas laikā bērnam sākas pirmās menstruācijas, Jums par to jāinformē ārsts.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

RINVOQ neietekmē vai ierobežoti ietekmē 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.

Cik daudz zāļu lietot

Ja Jums ir reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts vai aksiālais spondiloartrīts (neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts un ankilozējošais spondilīts)

Ieteicamā deva ir 15 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja Jums ir atopiskais dermatīts

Pieaugušie:

Ieteicamā deva ir 15 mg vai 30 mg atbilstoši Jūsu ārsta izrakstītajai devai, lietojot vienu tableti vienu reizi dienā. Jūsu ārsts var palielināt vai samazināt devu atkarībā no tā, cik labi iedarbojas zāles.

Gados vecāki cilvēki:

Ja Jūsu vecums ir vismaz 65 gadi, ieteicamā deva ir 15 mg vienreiz dienā.

12 līdz 17 gadus veci pusaudži, kuri sver vismaz 30 kg:

Ieteicamā deva ir viena 15 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja Jums ir čūlainais kolīts

Ieteicamā deva ir viena 45 mg tablete vienu reizi dienā 8 nedēļas. Ārsts var izlemt pagarināt sākotnējās 45 mg devas lietošanu vēl uz 8 nedēļām (kopumā 16 nedēļas). Pēc tam jālieto viena 15 mg vai viena 30 mg tablete vienu reizi dienā Jūsu ilgtermiņa ārstēšanai. Ārsts var palielināt vai samazināt devu atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz zālēm.

Gados vecāki cilvēki

Ja Jūsu vecums ir vismaz 65 gadi, ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā Jūsu ilgtermiņa ārstēšanai.

Ārsts var samazināt devu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums ir nozīmētas noteiktas citas zāles.

Ja Jums ir Krona slimība

Ieteicamā deva ir viena 45 mg tablete vienu reizi dienā 12 nedēļas. Pēc tam jālieto viena 15 mg vai viena 30 mg tablete vienu reizi dienā Jūsu ilgtermiņa ārstēšanai. Ārsts var palielināt vai samazināt devu atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz zālēm.

Gados vecāki cilvēki

Ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks, ieteicamā deva ir 15 mg vienu reizi dienā Jūsu ilgtermiņa ārstēšanai.

Ārsts var samazināt devu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai Jums ir nozīmētas noteiktas citas zāles.

Kā lietot

- Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni. Pirms norīšanas tableti nedrīkst sadalīt, saberzt, sakošļāt vai salauzt, jo tas var izmainīt to, cik daudz zāļu nokļūs 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.**
- Lietojot RINVOQ (vai tiekot ārstēts ar šīm zālēm), izvairieties no pārtikas un dzērieniem, kas satur

greipfrūtu, jo tas paaugstina zāļu daudzumu Jūsu organismā un var palielināt blakusparādību iespējamību.

Ja esat lietojis RINVOQ vairāk nekā noteikts

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

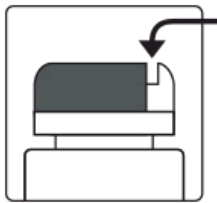
Ja esat aizmirsis lietot RINVOQ

- 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.

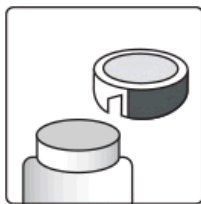
Ja pārtraucat lietot RINVOQ

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

Kā atvērt pudeli



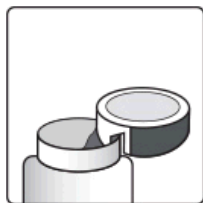
Rīks folijas pārgriešanai – uz pudeles vāciņa



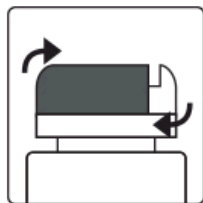
1. Kā pārdurt foliju

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 radusies:

- infekcija, piemēram, jostas roze vai sāpīgi izsitumi ar pūšļiem uz ādas (*herpes zoster*) – bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- plaušu iekaisums (pneimonija), kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi un klepu ar krēpām – bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- asins infekcija (sepsē) – retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- alerģiska reakcija (spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, nātrene) – 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;
- akne.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nemelanomas ādas vēzis;
- 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;
- matu folikulu iekaisums (pietūkums);
- gripa;
- anēmija;
- sāpes vēderā;
- nogurums (neparasta noguruma vai vājuma sajūta);
- galvassāpes;
- nātrene;
- urīnceļu infekcija;
- izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- piena sēne mutē (balti plankumi mutē);
- paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs (tauku veids), ko apliecina analīzes;
- divertikulīts (sāpīgs nelielu zarnas gļotādas kabatu iekaisums);
- kuņģa un zarnu trakta perforācija (caurums, kas veidojas zarnas sienā).

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 kontaktinformāciju. 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.

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

- Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 15 mg upadacitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, vīnskābe, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes

- Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 30 mg upadacitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, vīnskābe, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

- Katra ilgstošās darbības tablete satur upadacitiniba hemihidrātu, kas atbilst 45 mg upadacitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, vīnskābe, hipromeloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

RINVOQ ārējais izskats un iepakojums

RINVOQ 15 mg ilgstošās darbības tabletes

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).

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes

RINVOQ 30 mg ilgstošās darbības tabletes ir sarkanas krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes, kuru vienā pusē ir uzdrukāts 'a30'.

Tabletes ir iepakotas blisteriepakojumos vai pudelēs.

RINVOQ ir pieejams iepakojumos, kuros ir 28 vai 98 ilgstošās darbības tabletes. 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).

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes

RINVOQ 45 mg ilgstošās darbības tabletes ir dzeltenas līdz raibi dzeltenas krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes, kuru vienā pusē ir uzdrukāts 'a45'.

Tabletes ir iepakotas blisteriepakojumos vai pudelēs.

RINVOQ ir pieejams iepakojumos, kuros ir 28 ilgstošās darbības tabletes. Katrā kalendārajā blisteriepakojumā ir 7 tabletes.

RINVOQ ir pieejams pudelēs ar desikantu, kurās ir 28 ilgstošās darbības tabletes. Katrā iepakojumā ir 1 pudele.

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:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel.: +371 67605000

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī 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 arī 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.