

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Fialové podlhovasté bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s veľkosťou 14 x 8 mm s vyrazeným „a15“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída

RINVOQ je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na jedno alebo viacero chorobu modifikujúcich antireumatík (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD). RINVOQ sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

#### Psoriatická artritída

RINVOQ je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na jedno alebo viacero chorobu modifikujúcich antireumatík. RINVOQ sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

#### Ankylozujúca spondylitída

RINVOQ je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu upadacitinibom majú začať a sledovať lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, pre ktoré je upadacitinib indikovaný.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka upadacitinibu je 15 mg jedenkrát denne.

V prípade pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, u ktorých sa nepreukázala klinická odpoveď po 16 týždňoch liečby, treba zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s čiastočnou úvodnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch.

Liečba sa nemá začať u pacientov s celkovým počtom lymfocytov (ALC) < 500 buniek/mm<sup>3</sup>, celkovým počtom neutrofilov (ANC) < 1 000 buniek/mm<sup>3</sup> alebo u pacientov, ktorí majú hladiny hemoglobínu (Hb) < 8 g/dl (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### *Prerušenie dávky*

Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, liečba sa má prerušiť, až kým sa infekcia nezvládne.

Na zvládnutie laboratórnych abnormalít môže byť potrebné prerušenie dávkovania, ako je uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Laboratórne parametre a pokyny na monitorovanie**

<b>Laboratórny parameter</b>	<b>Opatrenie</b>	<b>Pokyny na monitorovanie</b>
Celkový počet neutrofilov (ANC)	Liečba sa má prerušiť, ak je ANC < 1 000 buniek/mm <sup>3</sup> a môže sa opätovne začať hneď, ako sa ANC upraví nad túto hodnotu.	Má sa vyhodnotiť na začiatku liečby a následne v súlade so štandardnou starostlivosťou o pacienta
Celkový počet lymfocytov (ALC)	Liečba sa má prerušiť, ak je ALC < 500 buniek/mm <sup>3</sup> a môže sa opätovne začať hneď, ako sa ANC upraví nad túto hodnotu.	
Hemoglobín (Hb)	Liečba sa má prerušiť, ak je hladina Hb < 8 g/dl a môže sa opätovne začať hneď, ako sa hladina Hb upraví nad túto hodnotu.	
Pečeňové transaminázy	Liečba sa má dočasne prerušiť, ak existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom.	
Lipidy	Pacientov je potrebné liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými usmerneniami pre hyperlipidémiu.	
		12 týždňov od začatia liečby a následne v súlade s medzinárodnými klinickými usmerneniami pre hyperlipidémiu

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby*

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku 75 rokov a starších je k dispozícii obmedzené množstvo údajov.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje o použití upadacitinibu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má upadacitinib používať s opatrnosťou. Použitie upadacitinibu sa neskúmalo u jedincov s konečným štádiom ochorenia obličiek.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nemajú upadacitinib používať (pozri časť 4.3).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku RINVOQ u detí a dospievajúcich vo veku 0 až menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

RINVOQ sa má užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla a môže sa užívať kedykoľvek počas dňa. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a nemajú sa deliť, drviť ani žuť.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna tuberkulóza (TBC) alebo aktívne závažné infekcie (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- Gravidita (pozri časť 4.6).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Imunosupresíva

Kombinácia s inými silnými imunosupresívami ako je napr. azatioprín, cyklosporín, takrolimus a biologické DMARD alebo s inými inhibítormi Janusovej kinázy (JAK) nebola v klinických štúdiách hodnotená a neodporúča sa, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie.

### Závažné infekcie

U pacientov, ktorí užívali upadacitinib, boli hlásené závažné a niekedy fatálne infekcie. Najčastejšie závažné infekcie hlásené pri upadacitinibe zahŕňali pneumóniu a celulitídu (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí užívali upadacitinib, boli hlásené prípady bakteriálnej meningitídy. Spomedzi oportúnnych infekcií boli pri upadacitinibe hlásené tuberkulóza, multidermatomálny herpes zoster, orálna/ezofageálna kandidóza a kryptokokóza.

Upadacitinib sa nemá začať podávať pacientom s aktívnou závažnou infekciou vrátane lokalizovaných infekcií.

Pred začatím liečby upadacitinibom zvažte jej riziká a prínosy u pacientov:

- s chronickou alebo opakujúcou sa infekciou
- ktorí mali tuberkulózu
- so závažnou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze

- ktorí sa zdržiavali v oblastiach alebo cestovali do oblastí endemickej tuberkulózy alebo endemických mykóz alebo
- so základnými stavmi, ktoré u nich môžu predisponovať na vznik infekcie.

Pacienti majú byť pozorne sledovaní na výskyt prejavov a príznakov infekcie počas liečby a po liečbe upadacitinibom. Ak sa u pacienta objaví závažná alebo oportúnna infekcia, liečba upadacitinibom sa má prerušiť. Pacient, u ktorého sa počas liečby upadacitinibom objaví nová infekcia, má podstúpiť okamžité a kompletne diagnostické vyšetrenie vhodné pre pacienta s oslabeným imunitným systémom; má sa začať s vhodnou antimikrobiálnou liečbou, pacient má byť pozorne sledovaný a ak pacient nereaguje na antimikrobiálnu liečbu, liečba upadacitinibom sa má prerušiť. Liečba upadacitinibom sa má opätovne začať hneď, ako je infekcia zvládnutá.

Pretože je u starších osôb vo veku  $\geq 65$  rokov vyšší výskyt infekcií, pri liečbe tejto populácie je potrebná opatrnosť.

### *Tuberkulóza*

Pred začatím liečby upadacitinibom je potrebné vykonať u pacientov vyšetrenie na tuberkulózu (TBC). Upadacitinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby upadacitinibom sa má u pacientov s predtým neliečenou latentnou TBC alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre infekciu TBC zväziť antituberkulóznou liečbu.

Pri rozhodovaní o tom, či je vhodné začať antituberkulóznou liečbu pacienta, sa odporúča konzultácia s lekárom so skúsenosťami s liečbou TBC.

Pred začatím liečby je potrebné pacientov sledovať na výskyt prejavov a príznakov TBC vrátane pacientov s negatívnym výsledkom vyšetrenia na latentnú infekciu TBC.

### Reaktivácia vírusov

V klinických štúdiách bola hlásená reaktivácia vírusov vrátane prípadov reaktivácie herpesového vírusu (napr. herpes zoster) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, má sa zväziť prerušenie liečby upadacitinibom dovtedy, kým epizóda neodoznie.

Pred začatím a počas liečby upadacitinibom sa má vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu a má sa sledovať reaktivácia. Pacienti s pozitívnym výsledkom vyšetrenia na protilátky hepatitídy C a RNA vírusu hepatitídy C boli z klinických štúdií vylúčení. Pacienti s pozitívnym výsledkom vyšetrenia na povrchový antigén hepatitídy B a DNA vírusu hepatitídy B boli z klinických štúdií vylúčení. Ak sa počas užívania upadacitinibu zistí DNA vírusu hepatitídy B, je potrebné poradiť sa s hepatológom.

### Vakcinácia

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa odpovede na očkovanie živými alebo inaktivovanými vakcínami u pacientov užívajúcich upadacitinib. Použitie živých atenuovaných vakcín počas liečby upadacitinibom alebo krátko pred ňou sa neodporúča. Pred začatím liečby upadacitinibom sa odporúča, aby pacienti absolvovali všetky očkovania vrátane profylaktických vakcinácií proti vírusu herpes zoster v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu.

### Malignita

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa vyskytuje zvýšené riziko výskytu malignít vrátane lymfómu. Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko výskytu malignít vrátane lymfómu. Klinické údaje sú v súčasnosti obmedzené a prebiehajú dlhodobé štúdie.

V klinických štúdiách s upadacitinibom sa pozorovali malignity. Pred začatím liečby u pacientov so známou malignitou inou ako úspešne liečená nemelanómová rakovina kože (non-melanoma skin

cancer, NMSC) alebo pri zvažovaní pokračovania liečby upadacitinibom u pacientov, u ktorých došlo k rozvoju malignity, sa majú zväžiť riziká a prínosy liečby upadacitinibom.

### *Nemelanómová rakovina kože*

U pacientov liečených upadacitinibom sa hlásili prípady NMSC. U pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

### Hematologické abnormality

V klinických skúšaní sa u  $\leq 1\%$  pacientov hlásil celkový počet neutrofilov (ANC)  $< 1 \times 10^9$  buniek/l, celkový počet lymfocytov (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l a hladina hemoglobínu  $< 8$  g/dl (pozri časť 4.8). S liečbou sa nemá začínať alebo liečba sa má dočasne prerušiť u pacientov s ANC  $< 1 \times 10^9$  buniek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l alebo hladinou hemoglobínu  $< 8$  g/dl, pozorovaných počas rutinných vyšetrení pacientov (pozri časť 4.2).

### Kardiovaskulárne riziko

Pacienti s reumatoidnou artritídou majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch. Pacienti liečení upadacitinibom majú mať kontrolované rizikové faktory (napr. hypertenziu, hyperlipidémiu) ako súčasť bežnej štandardnej starostlivosti.

### Lipidy

Liečba upadacitinibom bola spojená so zvýšeniami lipidových parametrov, vrátane celkového cholesterolu, cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteínov (LDL) a cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteínov (HDL) (pozri časť 4.8). Zvýšené hladiny LDL cholesterolu poklesli na hladiny pred liečbou v reakcii na liečbu statínmi, aj keď sú dôkazy obmedzené. Vplyv týchto zvýšení lipidových parametrov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený (pokyny na monitorovanie pozri časť 4.2).

### Zvýšenia pečeňových transamináz

Liečba upadacitinibom bola v porovnaní s placebom spojená so zvýšeným výskytom zvýšení pečeňových enzýmov.

Pečeňové transaminázy sa majú vyhodnotiť na začiatku liečby a následne v súlade so štandardnou starostlivosťou o pacienta. Na identifikáciu možných prípadov poškodenia pečene, vyvolaného liekom, sa odporúča bezodkladné vyšetrenie príčiny zvýšenia pečeňových enzýmov.

Ak sa počas rutinného vyšetrenia pacienta pozorujú zvýšenia ALT alebo AST a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba upadacitinibom sa má prerušiť dovtedy, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

### Venózna tromboembólia

U pacientov používajúcich inhibítory JAK, vrátane upadacitinibu, boli hlásené prípady hlbokaj venóznej trombózy (deep venous thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (PE). Medzi rizikové faktory, ktoré sa majú brať do úvahy pri určovaní rizika DVT/PE u pacientov, patria vek, obezita, DVT/PE v anamnéze, pacienti podstupujúci veľký chirurgický zákrok a dlhodobá imobilizácia. U pacientov s vysokým rizikom DVT/PE sa má upadacitinib používať s opatrnosťou. Ak sa objavia klinické prejavy DVT/PE, liečba upadacitinibom sa má prerušiť a pacienti majú byť bezodkladne vyšetrení a následne náležite liečení.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Potenciál iných liekov ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti upadacitinibu

Upadacitinib je metabolizovaný najmä prostredníctvom CYP3A4. Z tohto dôvodu môžu byť plazmatické expozície lieku ovplyvnené liekmi, ktoré silne inhibujú alebo indukujú CYP3A4.

#### *Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4*

Expozícia upadacitinibu je zvýšená, ak sa súbežne podáva so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napr. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol alebo klaritromycín). V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie upadacitinibu s ketokonazolom k 70 % zvýšeniu  $C_{max}$  a 75 % zvýšeniu AUC upadacitinibu. U pacientov dlhodobo liečených silnými inhibítormi CYP3A4 sa má upadacitinib používať s opatrnosťou. Pri dlhodobom používaní silných inhibítorov CYP3A4 zvažte použitie alternatívnych liečiv.

#### *Súbežné podávanie s induktormi CYP3A4*

Expozícia upadacitinibu je znížená, ak sa súbežne podáva so silnými induktormi CYP3A4 (ako napr. rifampicín a fenytoín), čo môže viesť k zníženému terapeutickému účinku upadacitinibu. V klinickej štúdií viedlo súbežné podanie upadacitinibu a opakovaných dávok rifampicínu (silný induktor CYP3A4) k približne 50 % zníženiu  $C_{max}$  a 60 % zníženiu AUC upadacitinibu. Ak sa upadacitinib podáva súbežne so silnými induktormi CYP3A4, je potrebné u pacientov sledovať zmeny v aktivite ochorenia.

Metotrexát a lieky upravujúce pH (napr. antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy) nemajú žiadny účinok na plazmatické expozície upadacitinibu.

### Potenciál upadacitinibu ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Opakované podávanie dávok upadacitinibu 30 mg jedenkrát denne (dávka, ktorá je dvojnásobkom odporúčanej dávky upadacitinibu) zdravým jedincom malo obmedzený účinok na plazmatické expozície midazolamu (citlivý liekový substrát pre CYP3A4) (26 % zníženie AUC a  $C_{max}$  midazolamu), čo naznačuje, že upadacitinib 30 mg jedenkrát denne môže mať slabý indukčný účinok na CYP3A. V klinickej štúdií sa po opakovanom podávaní dávky upadacitinibu 30 mg jedenkrát denne zdravým jedincom znížila AUC rosuvastatínu o 33 %, AUC atorvastatínu o 23 % a  $C_{max}$  rosuvastatínu o 23 %. Upadacitinib nemal žiadny významný účinok na  $C_{max}$  atorvastatínu ani na plazmatické expozície orto-hydroxyatorvastatínu (hlavný aktívny metabolit atorvastatínu). Pri súbežnom podávaní upadacitinibu a substrátov CYP3A alebo rosuvastatínu alebo atorvastatínu sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Upadacitinib nemá žiadne významné účinky na plazmatické expozície etinylestradiolu, levonorgestrelu, metotrexátu ani liečiv, ktoré sú substrátmi pre metabolizmus prostredníctvom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby počas liečby a počas 4 týždňov od poslednej dávky upadacitinibu používali účinnú antikoncepciu.

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje týkajúce sa používania upadacitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Upadacitinib

bol teratogénny u potkanov a králikov s účinkami na kosti u plodov potkana a s účinkami na srdce u plodov králika pri expozícii *in utero*.

Upadacitinib je v gravidite kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Ak pacientka počas užívania upadacitinibu otehotnie, rodičia majú byť informovaní o možnom riziku pre plod.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa upadacitinib/metabolity vylučujú do materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie upadacitinibu do mlieka (pozri časť 5.3).

Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá.

Upadacitinib sa nemá používať počas dojčenia. Rozhodnutie o tom, či sa má prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečba upadacitinibom, sa má vykonať na základe posúdenia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Účinok upadacitinibu na fertilitu u ľudí nebol hodnotený. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinky s ohľadom na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Upadacitinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek (adverse drug reactions, ADR) boli infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, nevoľnosť, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi a kašeľ. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli závažné infekcie (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií. Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

#### **Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infections, URTI) <sup>a</sup>	bronchitída <sup>b</sup> herpes zoster herpes simplex <sup>c</sup>	pneumónia orálna kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia	



Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia	hypertriglyceridémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina CPK v krvi zvýšená hladina ALT zvýšená hladina AST zvýšenie telesnej hmotnosti	
<p><sup>a</sup> Zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, akútnu sínusitídu, laryngitídu, nazofaryngitídu, orofaryngeálnu bolesť, faryngitídu, faryngotonzilitídu, rinitídu, sínusitídu, tonzilitídu, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest</p> <p><sup>b</sup> Zahŕňa bronchitídu, vírusovú bronchitídu, bakteriálnu bronchitídu a tracheobronchitídu</p> <p><sup>c</sup> Zahŕňa herpes simplex a orálny herpes</p>			

### Reumatoidná artritída

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Infekcie*

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD bola frekvencia výskytu infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg 27,4 % v porovnaní s 20,9 % v skupine s placebom. V metotrexátom (MTX) kontrolovaných štúdiách bola frekvencia výskytu infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg v monoterapii 19,5 % v porovnaní s 24,0 % v skupine s placebom. Celková dlhodobá miera výskytu infekcií v skupine s upadacitinibom 15 mg vo všetkých piatich klinických štúdiách fázy 3 (2630 pacientov) bola 93,7 udalostí na 100 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD bola frekvencia výskytu závažnej infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg 1,2 % v porovnaní s 0,6 % v skupine s placebom. V metotrexátom (MTX) kontrolovaných štúdiách bola frekvencia výskytu závažnej infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg v monoterapii 0,6 % v porovnaní s 0,4 % v skupine s MTX. Celková dlhodobá miera výskytu závažných infekcií v skupine s upadacitinibom 15 mg vo všetkých piatich klinických štúdiách fázy 3 (2630 pacientov) bola 3,8 udalostí na 100 pacientorokov. Najčastejšou závažnou infekciou bola pneumónia. Miera výskytu závažných infekcií pri dlhodobej expozícii zostala ustálená.

U pacientov vo veku  $\geq 75$  sa zaznamenala vyššia miera výskytu závažných infekcií, hoci údaje sú obmedzené.

Frekvencie výskytu infekčných ADR pri upadacitinibe v porovnaní s placebom boli: URTI (13,5 % vs. 9,5 %), pneumónia (0,5 % vs. 0,3 %), herpes zoster (0,7 % vs. 0,2 %), herpes simplex (0,8 % vs. 0,5 %) a orálna kandidóza (0,4 % vs. < 0,1 %). Väčšina prípadov herpesu zoster sa týkala jedného dermatómu a nebola závažná.

### *Oportúnne infekcie (okrem tuberkulózy)*

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD bola frekvencia výskytu oportúnnych infekcií počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg 0,5 % v porovnaní s 0,3 % v skupine s placebom. V MTX kontrolovaných štúdiách sa neobjavili žiadne prípady oportúnnych infekcií počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg a objavili sa u 0,2 % v skupine s MTX. Celková dlhodobá miera výskytu oportúnnych infekcií v skupine s upadacitinibom 15 mg vo všetkých piatich klinických štúdiách fázy 3 bola 0,6 udalostí na 100 pacientorokov.

### *Zvýšenia pečeňových transamináz*

V placebom kontrolovaných štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD až do 12/14 týždňov boli u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg pozorované zvýšenia alaníntransaminázy (ALT) o  $\geq 3$ -násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN) pri minimálne jednom stanovení u 2,1 % pacientov a aspartáttransaminázy u 1,5 % pacientov v porovnaní s 1,5 % pre alaníntransaminázu a 0,7 % pre aspartáttransaminázu u pacientov, ktorí dostávali placebo. Väčšina prípadov zvýšenia pečeňových transamináz bola asymptomatická a prechodná.

V MTX kontrolovaných štúdiách až do 12/14 týždňov boli pozorované zvýšenia o  $\geq 3$ -násobok ULN pri minimálne jednom stanovení hladiny ALT u 0,8 % pacientov a hladiny AST u 0,4 % pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s 1,9 % pre ALT a 0,9 % pre AST u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Vzorec a výskyt zvýšenia hladiny ALT/AST zostali v priebehu času ustálené vrátane dlhodobých predĺžených štúdií.

### *Zvýšenia hladín lipidov*

Liečba upadacitinibom 15 mg bola spojená so zvýšeniami lipidových parametrov závislými od dávky, vrátane celkového cholesterolu, triglyceridov, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Neobjavila sa žiadna zmena v pomere LDL/HDL. Zvýšenia boli pozorované v 2. až 4. týždni liečby a zostali ustálené pri dlhodobej liečbe. Medzi pacientmi v kontrolovaných štúdiách s východiskovými hodnotami pod špecifikovanými limitmi sa pozorovali nasledovné frekvencie zmeny nad špecifikované limity v minimálne jednom prípade počas 12/14 týždňov (vrátane pacientov, u ktorých sa objavili izolované prípady zvýšenej hodnoty):

- Celkový cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 62 % v skupine s upadacitinibom 15 mg vs. 31 % v skupine s placebom
- LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 42 % v skupine s upadacitinibom 15 mg vs. 19 % v skupine s placebom
- HDL cholesterol  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 89 % v skupine s upadacitinibom 15 mg vs. 61 % v skupine s placebom
- Triglyceridy  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 25 % v skupine s upadacitinibom 15 mg vs. 15 % v skupine s placebom

### *Kreatínfosfokináza*

V placebom kontrolovaných štúdiách DMARD počas najmenej 12/14 týždňov sa pozorovali zvýšenia hodnôt CPK. Zvýšenia hodnôt CPK o  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu (ULN) boli do 12./14. týždňa hlásené u 1 % pacientov v skupine s upadacitinibom 15 mg a u 0,3 % pacientov v skupine s placebom. Väčšina zvýšení hodnôt o  $> 5$ -násobok ULN bola prechodná a nevyžadovala vysadenie liečby. Priemerné hodnoty CPK sa do 4. týždňa zvýšili s priemerným zvýšením o 60 U/l v 12. týždni a následne zostali stabilné na zvýšenej hodnote vrátane predĺženej liečby.

## *Neutropénia*

V placebom kontrolovaných štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD počas najmenej 12/14 týždňov došlo k poklesom počtu neutrofilov pod 1000 buniek/mm<sup>3</sup> pri minimálne jednom stanovení u 1,1 % pacientov v skupine s upadacitinibom 15 mg a < 0,1 % pacientov v skupine s placebom. V klinických štúdiách sa pri ANC < 1000 buniek/mm<sup>3</sup> liečba prerušila (pozri časť 4.2). Priemerný počet neutrofilov sa počas 4 až 8 týždňov znížil. Postupom času vrátane predĺženej liečby zostali poklesy počtu neutrofilov ustálené na hodnote nižšej, ako boli na začiatku.

## *Psoriatická artritída*

Celkový bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení upadacitinibom 15 mg, bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s reumatoidnou artritídou. Bol pozorovaný vyšší výskyt akné a bronchitídy u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg (1,3 % resp. 3,9 %) v porovnaní s placebom (0,3 % resp. 2,7 %). U pacientov liečených upadacitinibom v kombinácii s liečbou MTX bol v porovnaní s pacientmi liečenými v monoterapii pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (2,6 prípadu na 100 pacientorokov resp. 1,3 prípadu na 100 pacientorokov) a zvýšenia pečeňových transamináz (zvýšenia ALT 3. stupňa a vyšší výskyt 1,4 % resp. 0,4 %). U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa zaznamenala vyššia miera výskytu závažných infekcií, hoci údaje sú obmedzené.

## *Ankylozujúca spondylitída*

Celkový bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí boli liečení upadacitinibom 15 mg, bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s reumatoidnou artritídou. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Upadacitinib bol podávaný v klinických štúdiách až do dávok, ktoré v dennej AUC zodpovedali dávke 60 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne. Nežiaduce reakcie boli porovnateľné s nežiaducimi účinkami pozorovanými pri nižších dávkach a neboli zistené žiadne špecifické toxické účinky. Približne 90 % upadacitinibu v systémovom obehú sa vylúči do 24 hodín od podania dávky (v rámci rozmedzia dávok hodnoteného v klinickej štúdiu). V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií. Pacienti, u ktorých sa objavia nežiaduce reakcie, majú dostať náležitú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva. ATC kód: L04AA44

#### Mechanizmus účinku

Janusove kinázy (JAK) sú intracelulárne enzýmy, ktoré prenášajú signály cytokínov alebo rastových faktorov zapojených do širokej škály bunkových procesov vrátane zápalových odpovedí, hematopoézy a imunitných reakcií. Do skupiny enzýmov JAK patria štyria zástupcovia JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2, ktoré vo dvojiciach fosforylujú a aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (signal transducers and activators of transcription, STAT). Táto fosforylácia následne moduluje génovú expresiu a bunkovú funkciu. JAK1 má dôležitú úlohu pri prenášaní signálov zápalových

cytokínov, zatiaľ čo JAK2 je dôležitá pre dozrievanie erytrocytov a signály JAK3 hrajú dôležitú úlohu pri imunitnom mechanizme a funkcii lymfocytov.

Upadacitinib je selektívny a reverzibilný inhibítor JAK. V testoch na ľudských bunkách upadacitinib prednostne inhibuje signály JAK1 alebo JAK1/3 s funkčnou selektivitou oproti cytokínovým receptorom, ktoré prenášajú signál prostredníctvom párov JAK2.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Inhibícia fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6 a fosforylácie STAT5 indukovanej IL-7*

U zdravých dobrovoľníkov viedlo podanie upadacitinibu (lieková forma s okamžitým uvoľňovaním) k inhibícii fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6 (JAK1/JAK2) a fosforylácie STAT5 indukovanej IL-7 (JAK1/JAK63) závislej od dávky a koncentrácie v krvi. Maximálna inhibícia bola pozorovaná 1 hodinu od podania dávky, do konca dávkovacieho intervalu sa upravila na takmer východiskovú úroveň.

##### *Lymfocyty*

U pacientov s reumatoidnou artritídou bola liečba upadacitinibom spojená s malým prechodným zvýšením priemerného ALC od východiskového stavu až do 36. týždňa, ktoré sa pri pokračovaní v liečbe upravilo na takmer východiskový stav.

##### *hsCRP*

U pacientov s reumatoidnou artritídou bola liečba upadacitinibom spojená s poklesmi priemerných hladín hsCRP od východiskového stavu už v 1. týždni, ktoré sa udržali pri pokračovaní v liečbe.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Reumatoidná artritída*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne boli hodnotené v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách fázy 3 u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou a ktorí spĺňali klasifikačné kritéria ACR/EULAR 2010 (pozri tabuľku 3). Zúčastniť sa mohli pacienti vo veku 18 rokov a starší. Na začiatku sa vyžadovala prítomnosť minimálne 6 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov a dôkaz systémového zápalu na základe zvýšenia hladiny hsCRP. Všetky štúdie zahŕňali dlhodobé predĺženia až do 5 rokov.

Primárna analýza pri každej z týchto štúdií zahŕňala všetkých randomizovaných jedincov, ktorí dostali aspoň 1 dávku skúšaného lieku a pri kategorických cieľových ukazovateľoch boli pripočítaní aj pacienti bez odpovede.

V štúdiách fázy 3 bola účinnosť pozorovaná pri upadacitinibe 15 mg jedenkrát denne vo všeobecnosti podobná účinnosti, ktorá sa pozorovala pri upadacitinibe 30 mg jedenkrát denne.

#### **Tabuľka 3: Súhrn klinických skúšaní**

<b>Názov štúdie</b>	<b>Populácia (n)</b>	<b>Liečebné skupiny</b>	<b>Kľúčové výsledné stanovenia</b>
SELECT-EARLY	bez predchádzajúcej liečby MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"><li>• upadacitinib 15 mg</li><li>• upadacitinib 30 mg</li><li>• MTX</li></ul> Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primárny cieľový ukazovateľ: klinická remisia (DAS28-CRP) v 24. týždni</li><li>• Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP)</li><li>• ACR50</li><li>• Rádiografická progresia (mTSS)</li><li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li><li>• SF-36 PCS</li></ul>

SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg</li> <li>• upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 14. týždni</li> <li>• Klinická remisia (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Ranná stuhnutosť</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg</li> <li>• upadacitinib 30 mg</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Základná liečba csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>• Klinická remisia (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia (CDAI)</li> <li>• Ranná stuhnutosť</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg</li> <li>• placebo</li> <li>• adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Základná liečba MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny cieľový ukazovateľ: klinická remisia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) vs. adalimumab</li> <li>• Rádiografická progresia (mTSS)</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia (CDAI)</li> <li>• Ranná stuhnutosť</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg</li> <li>• upadacitinib 30 mg</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Základná liečba csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

Skratky: ACR20 (alebo 50) = zlepšenie podľa Americkej reumatologickej asociácie o  $\geq 20\%$  (alebo o  $\geq 50\%$ ); bDMARD = biologické chorobu modifikujúce antireumatikum, CRP = C-reaktívny proteín, DAS28 = Skóre aktivity ochorenia pre 28 kĺbov, mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre, csDMARD = konvenčné syntetické chorobu modifikujúce antireumatikum, HAQ-DI = index postihnutia na základe dotazníka hodnotiaceho zdravotný stav a index funkčnej neschopnosti, SF-36 PCS = Stručný formulár (36) prieskumu zdravia (SF-36) - súhrn telesných komponentov, CDAI = index klinickej aktivity ochorenia, FACIT-F = Funkčné hodnotenie skóre liečby chronických ochorení – skóre únavy, IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou, MTX = metotrexát, n = počet randomizovaných jedincov

<sup>a</sup> Pacienti predtým neužívali MTX alebo nedostali viac ako 3 týždňové dávky MTX

<sup>b</sup> Pacienti mali nedostatočnú odpoveď na MTX

<sup>c</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na csDMARD; pacienti s predchádzajúcou expozíciou najmenej jednému bDMARD boli vhodní (až do 20 % celkového počtu pacientov), ak mali buď obmedzenú expozíciu (< 3 mesiace) alebo museli vysadiť bDMARD z dôvodu intolerancie

<sup>d</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na MTX; pacienti s predchádzajúcou expozíciou najviac jednému bDMARD (okrem adalimumabu) boli vhodní (až do 20 % celkového počtu pacientov), ak mali buď obmedzenú expozíciu (< 3 mesiace) alebo museli bDMARD ukončiť z dôvodu intolerancie

<sup>e</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na minimálne jedno bDMARD

## Klinická odpoveď

### Remisia a nízka aktivita ochorenia

Nízku aktivitu ochorenia (DAS28-CRP  $\leq$  3,2) a klinickú remisiu (DAS28-CRP  $<$  2,6) v štúdiách dosiahol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom (tabuľka 4). V štúdiu SELECT-COMPARE sa v 12. týždni dosiahli významne vyššie podiely nízkej aktivity ochorenia v porovnaní s adalimumabom. Celkovo bola nízka aktivita ochorenia a miera klinickej remisie konzistentné v skupinách pacientov s MTX alebo bez neho.

### Odpoveď ACR

Vo všetkých štúdiách sa odpoveď ACR20, ACR50 a ACR 70 v 12. týždni dosiahla u väčšieho počtu pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom (tabuľka 4). Nástup účinku bol rýchly vo všetkých sledovaných parametroch s väčšou odpoveďou pozorovanou už v 1. týždni pre ACR20. Boli pozorované pretrvávajúce miery odpovede (s MTX alebo bez neho), pričom odpovede ACR20/50/70 boli zachované po dobu aspoň 1 roka.

Liečba upadacitinibom 15 mg samostatne alebo v kombinácii s csDMARD viedla k zlepšeniam v jednotlivých zložkách ACR vrátane počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkového hodnotenia pacientom a lekárom, HAQ-DI, hodnotenia bolesti a hsCRP.

**Tabuľka 4: Odpoveď na liečbu a remisia**

Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby 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
Týždeň											
<b>LDA DAS28-CRP <math>\leq</math> 3,2 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP <math>&lt;</math> 2,6 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		

48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤ 10 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>c</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<p>Skratky: ACR20 (alebo 50 alebo 70) = zlepšenie podľa Americkej reumatologickej spoločnosti o ≥ 20 % (alebo o ≥ 50 % alebo o ≥ 70 %); ADA = adalimumab; CDAI = index klinickej aktivity ochorenia; CR = klinická remisia; CRP = C-reaktívny proteín, DAS28 = skóre aktivity ochorenia pre 28 kĺbov; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou, LDA = nízka aktivita ochorenia; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>f</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita <math>p \leq 0,01</math> upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>g</sup> mnohonásobné porovnanie nominálna <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>h</sup> porovnanie nominálna <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. adalimumab</p> <p><sup>i</sup> porovnanie nominálna <math>p \leq 0,01</math> upadacitinib vs. adalimumab</p> <p><sup>j</sup> porovnanie nominálna <math>p &lt; 0,05</math> upadacitinib vs adalimumab</p> <p><sup>k</sup> porovnanie nominálna <math>p \leq 0,01</math> upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>l</sup> porovnanie nominálna <math>p \leq 0,05</math> upadacitinib vs. MTX</p> <p>Poznámka: Údaje v 48. týždni získané metódou Analýzy kompletného súboru (Full Analysis set, FAS) u randomizovanej skupiny vrátane pacientov bez odpovede</p>											

### *Rádiografická odpoveď*

Inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov bola hodnotená pomocou modifikovaného celkového Sharpovho skóre (modified Total Sharp Score, mTSS) a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbných štrbín v 24./26. týždni a 48. týždni v štúdiu SELECT-EARLY a SELECT-COMPARE.

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla k významne väčšej inhibícii progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom v kombinácii s MTX v štúdiu SELECT-COMPARE a v monoterapii v porovnaní s MTX v štúdiu SELECT-EARLY (tabuľka 5). Analýzy skóre erózie a zúženia kĺbných štrbín boli totožné s celkovým skóre. Podiel pacientov bez rádiografickej progresie (zmena mTSS ≤ 0) bol významne vyšší pri upadacitinibe 15 mg v oboch štúdiách.

**Tabuľka 5: Rádiografické zmeny**

Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Liečebná skupina	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, priemerná zmena od východiskového stavu</b>					
24. <sup>b</sup> /26. <sup>c</sup> týždeň	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
48. týždeň	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Podiel pacientov bez rádiografickej progresie<sup>d</sup></b>					
24. <sup>b</sup> /26. <sup>c</sup> týždeň	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
48. týždeň	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Skratky: ADA = adalimumab; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
<sup>a</sup> všetky údaje týkajúce sa placebo v 48. týždni boli odvodené pomocou lineárnej extrapolácie					
<sup>b</sup> SELECT-EARLY					
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE					
<sup>d</sup> žiadna progresia definovaná ako zmena mTSS ≤ 0					
<sup>e</sup> porovnanie nominálna p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo alebo MTX					
<sup>f</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo alebo MTX					
<sup>g</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo alebo MTX					

*Odpoveď súvisiaca s fyzickými funkciami a výsledky vzťahujúce sa ku zdravotnému stavu*

Liečba upadacitinibom 15 mg samostatne alebo v kombinácii s csDMARD viedla k významne väčšiemu zlepšeniu fyzických funkcií v porovnaní so všetkými porovnávanými liekmi, merané pomocou HAQ-DI (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6: Priemerná zmena HAQ-DI oproti východiskovému stavu<sup>a,b</sup>**

Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MT X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Liečebná skupina	MTX	UPA 15 mg	MT X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Skóre na začiatku, priemer	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. <sup>c</sup> /14. <sup>d</sup> týždeň	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
24. <sup>e</sup> /26. <sup>f</sup> týždeň	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		
Skratky: ADA = adalimumab; HAQ-DI = index postihnutia na základe dotazníka hodnotiaceho zdravotný stav a index funkčnej neschopnosti; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib											
<sup>a</sup> Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty											
<sup>b</sup> Index postihnutia na základe dotazníka hodnotiaceho zdravotný stav a index funkčnej neschopnosti: 0 = najlepší, 3 = najhorší; 20 otázok; 8 kategórií: obliekanie a starostlivosť o seba, vstávanie, stravovanie, chôdza, hygiena, dosah, stisk a aktivity.											



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

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo alebo MTX

<sup>h</sup> porovnanie nominálna  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo alebo MTX

<sup>i</sup> porovnanie nominálna  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. adalimumab

V štúdiách SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT a SELECT-COMPARE viedla liečba upadacitinibom 15 mg k významne väčšiemu zlepšeniu v priemernom trvaní rannej stuhnutosť kĺbov v porovnaní s placebom alebo MTX.

V klinických štúdiách vykazovali pacienti liečení upadacitinibom významné zlepšenie v pacientmi hlásenej kvalite života, ktorá bola meraná pomocou Stručného formulára (36) prieskumu zdravia (SF-36) v súhrne fyzických zložiek v porovnaní s placebom a MTX. Okrem toho vykazovali pacienti liečení upadacitinibom významné zlepšenie, ktoré bolo hodnotené Funkčným hodnotením skóre liečby chronických ochorení – skóre únavy (FACIT-F) v porovnaní s placebom.

### *Psoriatická artritída*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou. Všetci pacienti mali podľa klasifikačných kritérií pre psoriatickú artritídu (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) aktívnu psoriatickú artritídu minimálne 6 mesiacov, minimálne 3 bolestivé kĺby a minimálne 3 opuchnuté kĺby a aktívnu ložiskovú psoriázu alebo ložiskovú psoriázu v anamnéze. Pri oboch štúdiách bol primárnym cieľovým ukazovateľom podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 12. týždni.

SELECT-PsA 1 bola 24-týždňová štúdia, ktorá skúmala 1705 pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na aspoň jedno nebiologické DMARD. Na začiatku 1393 (82 %) pacientov používalo súbežne minimálne jedno nebiologické DMARD; 1084 (64 %) pacientov užívalo súbežne iba MTX a 311 (18 %) pacientov bolo liečených v monoterapii. Pacienti užívali upadacitinib 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne, adalimumab alebo placebo. V 24. týždni všetci pacienti randomizovaní do skupiny s placebom prešli zaslepenou metódou na upadacitinib 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne. SELECT-PsA 1 zahŕňala dlhodobé predĺženie až do 5 rokov.

SELECT-PsA 2 bola 24-týždňová štúdia, ktorá skúmala 642 pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo intoleranciou na aspoň jedno biologické DMARD. Na začiatku 296 (46 %) pacientov používalo súbežne minimálne jedno nebiologické DMARD; 222 (35 %) pacientov dostávalo súbežne iba MTX a 345 (54 %) pacientov bolo liečených monoterapiou. Pacienti užívali upadacitinib 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne alebo placebo. V 24. týždni všetci pacienti randomizovaní do skupiny s placebom prešli zaslepenou metódou na upadacitinib 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne. SELECT-PsA 2 zahŕňala dlhodobé predĺženie až do 3 rokov.

### *Klinická odpoveď*

V oboch štúdiách dosiahol štatisticky významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg odpoveď ACR20 v porovnaní s placebom v 12. týždni (tabuľka 7). Nástup účinku bol rýchly vo všetkých sledovaných parametroch s väčšou odpoveďou pozorovanou už v 2. týždni pre ACR20.

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla k zlepšeniam v jednotlivých zložkách ACR vrátane počtu citlivých/bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkového hodnotenia pacientom a lekárom, HAQ-DI, hodnotenia bolesti a hsCRP v porovnaní s placebom.

V štúdiu SELECT-PsA 1 dosiahol upadacitinib 15 mg neinferioritu v porovnaní s adalimumabom v pomere pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 12. týždni. Superioritu voči adalimumabu však nebolo možné preukázať.

V oboch štúdiách boli pozorované v primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľoch konzistentné odpovede pri upadacitinibe samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

Účinnosť upadacitinibu 15 mg bola preukázaná bez ohľadu na hodnotené podskupiny vrátane východiskového BMI, východiskového hsCRP a počtu predchádzajúcich nebiologických DMARD ( $\leq 1$  alebo  $> 1$ ).

**Tabuľka 7: Klinická odpoveď v štúdiách SELECT-PsA 1 a SELECT-PsA 2**

Štúdia	SELECT-PsA 1 nebiologické DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24, 42) <sup>d,e</sup>	
24. týždeň	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56. týždeň		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
<b>ACR50, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24. týždeň	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56. týždeň		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
<b>ACR70, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24. týždeň	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56. týždeň		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
<b>MDA, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24. týždeň	12 (9; 15)	37 (32; 41) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
56. týždeň		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Hodnotenie enteazitídy (LEI = 0), % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>					
12. týždeň	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24. týždeň	32 (27; 39)	54 (48; 60) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56. týždeň		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
<b>Hodnotenie daktylitídy (LEI = 0), % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>					
12. týždeň	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24. týždeň	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56. týždeň		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
<b>PASI75, % pacientov (95 % CI)<sup>c</sup></b>					
16. týždeň	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
24. týždeň	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56. týždeň		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
<b>PASI90, % pacientov (95 % CI)<sup>c</sup></b>					
16. týždeň	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)

24. týždeň	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56. týždeň		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)

Skratky: ACR20 (alebo 50 alebo 70)  $\geq$  20 % (alebo  $\geq$  50 % alebo  $\geq$  70 %) zlepšenie podľa Americkej akadémie reumatológie, ADA = adalimumab; bDMARD = biologické chorobu modifikujúce antireumatikum; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou; MDA = minimálna aktivita ochorenia (minimal disease activity); PASI75 (alebo 90)  $\geq$  75 % (alebo  $\geq$  90 %) zlepšenie oblasti psoriázy a indexu závažnosti; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

Pacienti, ktorí prerušili randomizovanú liečbu alebo u ktorých chýbali údaje v týždni hodnotenia, boli v analýzach hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu. Pokiaľ ide o MDA, hodnotenie entezytídy a daktylitídy v 24./56. týždni, subjekty, ktorým bola podaná zachranná liečba v 16. týždni boli v analýzach hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu.

<sup>a</sup> U pacientov s východiskovou entezytídou (n = 241, 270 resp. 265 pre SELECT-PsA 1 a n = 144 resp. 133 pre SELECT-PsA 2)

<sup>b</sup> U pacientov s východiskovou daktylitídou (n = 126, 136 resp. 127 pre SELECT-PsA 1 a n = 64 resp. 55 pre SELECT-PsA 2)

<sup>c</sup> U pacientov s východiskovou hodnotou psoriázy BSA  $\geq$  3 % (n = 211, 214 resp. 211 pre SELECT-PsA 1 a n = 131 resp. 130 pre SELECT-PsA 2)

<sup>d</sup> primárny cieľový ukazovateľ

<sup>e</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo

<sup>f</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. adalimumab (test neinferiority)

### Rádiografická odpoveď

V štúdiu SELECT-PsA 1 sa inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia hodnotila rádiograficky a vyjadřila sa ako zmena oproti východiskovej hodnote v modifikovanom celkovom Sharpovom skóre (mTSS) a jeho zložkách, skóre erózie a skóre zúženia kĺbných štrbín v 24. týždni.

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla v 24. týždni k štatisticky významne väčšej inhibícii progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom (tabuľka 8). Skóre erózie a skóre zúženia kĺbných štrbín boli v súlade s celkovým skóre. Podiel pacientov bez rádiografickej progresie (zmena mTSS  $\leq$  0,5) bol v 24. týždni vyšší pri upadacitinibe 15 mg v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 8: Rádiografické zmeny v SELECT-PsA 1**

Liečebná skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, priemerná zmena oproti východiskovému stavu (95 % CI)</b>			
24. týždeň	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
56. týždeň <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Podiel pacientov bez rádiografickej progresie<sup>b</sup>, % (95 % CI)</b>			
24. týždeň	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. týždeň <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)

Skratky: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Všetky údaje týkajúce sa placeba v 56. týždni odvodené pomocou lineárnej extrapolácie

<sup>b</sup> Bez progresie definované ako zmena mTSS  $\leq$  0,5

<sup>c</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs. placebo

### Odpoveď súvisiaca s fyzickými funkciami a výsledky vzťahujúce sa ku zdravotnému stavu

V štúdiu SELECT-PsA 1 vykazovali pacienti liečení upadacitinibom 15 mg štatisticky významné zlepšenie fyzických funkcií oproti východiskovej hodnote na základe hodnotenia pomocou HAQ-DI

v 12. týždni (-0,42 [95 % CI: -0,47, -0,37]) v porovnaní s placebom (-0,14 [95 % CI: -0,18, -0,09]); zlepšenie u pacientov liečených adalimumabom predstavovalo -0,34 (95 % CI: -0,38, -0,29). V štúdií SELECT-PsA 2 vykazovali pacienti liečení upadacitinibom 15 mg štatisticky významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v dotazníku HAQ-DI v 12. týždni (-0,30 [95 % CI: -0,37, -0,24]) v porovnaní s placebom (-0,10 [95 % CI: -0,16, -0,03]). V oboch štúdiách sa zlepšenie fyzických funkcií udržalo do 56. týždňa.

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou SF-36v2. V oboch štúdiách došlo v 12. týždni u pacientov, ktorí užívali upadacitinib 15 mg k štatisticky významnému väčšiemu zlepšeniu skóre súhrnu fyzických zložiek oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. V oboch štúdiách sa zlepšenia oproti východiskovej hodnote udržali do 56. týždňa.

U pacientov, ktorí užívali upadacitinib 15 mg, došlo v 12. týždni k štatisticky významnému zlepšeniu z hľadiska únavy oproti východiskovej hodnote, a to na základe merania skóre FACIT-F, v porovnaní s placebom v oboch štúdiách. V oboch štúdiách sa zlepšenia oproti východiskovej hodnote udržali do 56. týždňa.

Na začiatku bola psoriatická spondylitída hlásená u 31 % pacientov v štúdií SELECT-PsA 1 a u 34 % pacientov v štúdií SELECT-PsA 2. U pacientov so psoriatickou spondylitídou, ktorí sa liečili upadacitinibom v dávke 15 mg, došlo v 24. týždni k zlepšeniu skóre BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. V oboch štúdiách sa zlepšenia oproti východiskovej hodnote udržali do 56. týždňa.

#### *Ankylozujúca spondylitída*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou na základe skóre podľa Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)  $\geq 4$  a skóre v hodnotení celkovej bolesti chrbta pacientom  $\geq 4$ . Štúdia zahŕňala dlhodobé predĺženie až do 2 rokov.

Štúdia SELECT-AXIS 1 predstavovala 14-týždňové skúšanie u 187 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na minimálne dva nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo s intoleranciou alebo kontraindikáciou NSAID bez predchádzajúcej liečby biologickými DMARD. Pacienti mali vo východiskovom stave príznaky ankylozujúcej spondylitídy v priemere 14,4 rokov a približne 16 % pacientov súbežne používalo csDMARD. Pacienti užívali upadacitinib 15 mg jedenkrát denne alebo placebo. V 14. týždni všetci pacienti randomizovaní do skupiny s placebom prešli na upadacitinib 15 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 14. týždni dosiahli odpoveď ASAS40 podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS).

#### Klinická odpoveď

V štúdií SELECT-AXIS 1 dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg odpoveď ASAS40 v porovnaní s placebom v 14. týždni (tabuľka 9). Číselný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol pozorovaný v 2. týždni a odpoveď pretrvávala až do 64. týždňa.

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla v porovnaní s placebom v 14. týždni k zlepšeniu jednotlivých zložiek ASAS (celkové hodnotenie aktivity ochorenia pacientom, hodnotenie celkovej bolesti chrbta, zápalu a funkcie) a ďalších parametrov aktivity ochorenia vrátane hsCRP.

Účinnosť upadacitinibu 15 mg bola preukázaná bez ohľadu na hodnotené podskupiny vrátane pohlavia, východiskového BMI, trvania príznakov AS a východiskovej hodnoty hsCRP.

**Tabuľka 9: Klinická odpoveď v SELECT-AXIS 1**

Liečebná skupina	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
<b>ASAS40, % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>		
14. týždeň	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)
Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>b,c</sup>	
<b>ASAS20, % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>		
14. týždeň	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>e</sup>
<b>ASAS čiastočná remisia, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>e</sup>
<b>BASDAI 50, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>
<b>Zmena oproti východiskovej hodnote v ASDAS-CRP (95% CI)</b>		
14. týždeň	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) <sup>e</sup>
<b>ASDAS neaktívne ochorenie, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>
<b>ASDAS nízka aktivita ochorenia, % pacientov (95 % CI)<sup>f</sup></b>		
14. týždeň	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>e</sup>
<b>ASDAS významné zlepšenie, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>
<p>Skratky: ASAS20 (alebo ASAS40) = <math>\geq 20</math> % (alebo <math>\geq 40</math> %) zlepšenie v hodnotení podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu; ASDAS-CRP = Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy C-reaktívny proteín; BASDAI = Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy; PBO = placebo; UPA= upadacitinib</p> <p><sup>a</sup> Odpoveď ASAS20 (ASAS40) je definovaná ako <math>\geq 20</math> % (<math>\geq 40</math> %) zlepšenie a absolútne zlepšenie oproti východiskovej hodnote o <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) jednotku (jednotky) (rozmedzie 0 až 10) v <math>\geq 3</math> zo 4 domén (celkové hodnotenie pacienta, celková bolesť chrbta, funkcia a zápal) a žiadne zhoršenie potenciálnej zvyšnej domény (definované ako zhoršenie <math>\geq 20</math> % a <math>\geq 1</math> jednotka pre ASAS20 alebo definované ako zhoršenie <math>&gt; 0</math> jednotiek v prípade ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> primárny cieľový ukazovateľ</p> <p><sup>c</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>d</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita <math>p \leq 0,01</math> upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>e</sup> porovnanie bez kontroly multiplicity</p> <p><sup>f</sup> post-hoc analýza, bez kontroly multiplicity</p> <p>Pri binárnych cieľových ukazovateľoch boli výsledky v 14. týždni hodnotené metódou imputácie pacientov bez odpovede. Pri kontinuálnych cieľových ukazovateľoch sú výsledky v 14. týždni založené na priemernej zmene oproti východiskovému stavu, stanovené metódou najmenších štvorcov pomocou zmiešaných modelov pre opakované merania.</p>		

*Odpoveď súvisiaca s fyzickými funkciami*

Pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenie fyzických funkcií oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v rámci hodnotenia pomocou BASFI v 14. týždni.

*Objektívne meranie zápalovej aktivity*

Príznaky zápalu sa hodnotili pomocou MRI a vyjadrovali sa ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre SPARCC pre chrbticu. V 14. týždni bolo pozorované významné zlepšenie zápalových príznakov na chrbtici u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s placebom.

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom RINVOQ v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri chronickej idiopatickej artritíde (zahŕňajúcej reumatoidnú artritídu, psoriatickú artritídu, spondyloartritídu a juvenilnú idiopatickú artritídu) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Plazmatické expozície upadacitinibu sú úmerné dávke v terapeutickom rozmedzí dávok. Ustálený stav plazmatických koncentrácií sa dosahuje do 4 dní s minimálnou akumuláciou po opakovanom podávaní jedenkrát denne.

### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní upadacitinibu vo forme s predĺženým uvoľňovaním sa upadacitinib vstrebáva s mediánom  $T_{max}$  2 až 4 hodiny. Súbežné podávanie upadacitinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo klinicky významný účinok na expozície upadacitinibu (zvýšená AUC o 29 % a  $C_{max}$  o 39 %). V klinických skúšaní bol upadacitinib podávaný bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2). Upadacitinib je substrátom pre efluxné transportéry P-gp a BCRP *in vitro*.

### *Distribúcia*

52 % upadacitinibu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Upadacitinib sa rozdeľuje v rovnakej miere medzi plazmu a krvné bunkové zložky, ako naznačuje pomer krvi ku plazme 1.0.

### *Metabolizmus*

Metabolizmus upadacitinibu je sprostredkovaný CYP3A4 s potenciálne malým príspevkom CYP2D6. Farmakologická aktivita upadacitinibu sa pripisuje materskej molekule. V štúdií s rádioaktívne značenou látkou u ľudí nezmenený upadacitinib zodpovedal za 79 % celkovej rádioaktivity v plazme pričom hlavný metabolit (produkt monooxidácie, po ktorej nasledovala glukuronidácia) zodpovedal za 13 % celkovej rádioaktivity v plazme. Pri upadacitinibe neboli zistené žiadne aktívne metabolity.

### *Eliminácia*

Po podaní jednorazovej dávky roztoku obsahujúceho [ $^{14}C$ ]-upadacitinib s okamžitým uvoľňovaním sa upadacitinib prednostne vylučoval vo forme nezmenenej materskej látky do moču (24 %) a stolice (38 %). Približne 34 % upadacitinibu bolo vylúčených vo forme metabolitov. Priemerný polčas eliminácie upadacitinibu sa pohyboval v rozmedzí od 9 do 14 hodín.

## Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu upadacitinibu. AUC upadacitinibu bola o 18 % vyššia u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), o 33 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a o 44 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).  $C_{max}$  upadacitinibu bola podobná u jedincov s normálnou funkciou obličiek a jedincov s poruchou funkcie obličiek.

## Porucha funkcie pečene

Mierna (trieda A podľa Childa-Pugha) a stredne ťažká (trieda B podľa Childa-Pugha) porucha funkcie pečene nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu upadacitinibu. AUC upadacitinibu bola vyššia o 28 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene a o 24 % u jedincov so stredne ťažkou

poruchou funkciou pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.  $C_{max}$  upadacitinibu bola nezmenená u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene a o 43 % vyššia u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Upadacitinib nebol skúmaný u pacientov s ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika upadacitinibu nebola doteraz vyhodnocovaná v pediatrickej populácii (pozri časť 4.2).

### Vnútorne faktory

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť, rasa a etnicita nemali klinicky významný účinok na expozíciu upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitinibu je u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou konzistentná.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov druhu Sprague-Dawley nebol upadacitinib pri expozíciách (na základe AUC) približne 4-násobku klinickej dávky 15 mg u samcov potkana druhu Sprague-Dawley a 10-násobku klinickej dávky 15 mg u samíc potkana druhu Sprague-Dawley karcinogénny. Upadacitinib nebol karcinogénny v 26-týždňovej štúdii karcinogenity u transgénnych myší CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacitinib nebol mutagénny ani genotoxický na základe výsledkov testov *in vitro* a *in vivo* pri génových mutáciách a chromozomálnych aberáciách.

V štúdii fertility a skorého embryonálneho vývinu nemal upadacitinib žiaden vplyv na fertilitu samcov a samíc potkana pri dávkach až do 50 mg/kg/deň u samcov a až do 75 mg/kg/deň u samíc. Zvýšenia fetálnej resorpcie súvisiace s dávkou spojené s postimplantačnými potratmi pri dávke 25 a 75 mg/kg/deň boli v tejto štúdii u potkanov pripisované vývinovým/teratogénnym účinkom upadacitinibu. Upadacitinib bol teratogénny u potkanov a aj králikov. V štúdii prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov sa neobjavili žiadne účinky na matku, žiadne účinky na pôrod, laktáciu alebo správanie sa matiek a žiadne účinky na ich mláďatá.

Po podaní upadacitinibu potkanom počas laktácie boli koncentrácie upadacitinibu v mlieku v priebehu času vo všeobecnosti podobné koncentráciám v plazme s približne 30-násobne vyššou expozíciou v mlieku v porovnaní s plazmou matky. Približne 97 % látok súvisiacich s liekom v mlieku bolo materské liečivo.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah tablety:

mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
manitol  
kyselina vínna  
koloidný oxid kremičitý  
magnéziumstearát

## Filmový obal:

polyvinylalkohol  
makrogol  
mastenec  
oxid titaničitý (E 171)  
čierny oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Tablety s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch: 2 roky  
Tablety s predĺženým uvoľňovaním vo fľaškách: 3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom blisteri alebo fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyvinylchloridové/polyetylénové/polychlorotrifluoroetylénové - hliníkové kalendárové blistre v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním alebo multibalenia obsahujúce 84 (3 balenia po 28) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

HDPE fľašky s vysúšadlom a polypropylénovým uzáverom v škatuli obsahujúce 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Veľkosť balenia: 1 fľaška (30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním) alebo 3 fľašky (90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.4 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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



EU/1/19/1404/004  
EU/1/19/1404/005

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. december 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

;

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

a

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku RINVOQ na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných médií, formy distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušnou národnou autoritou.

Cieľom programu je zvýšiť povedomie zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách závažných a oportúnnych infekcií vrátane tuberkulózy, herpes zoster, malformácie plodu (riziko v gravidite), MACE a VTE a o spôsobe kontroly týchto rizík.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je RINVOQ uvádzaný na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať a používať RINVOQ prístup k/dostali nasledovný edukačný balík:

**Edukačný materiál pre lekára** má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckeho pracovníka
- Informačnú kartičku pre pacienta (Patient Alert Card, PAC)

**Príručka pre zdravotníckeho pracovníka** má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Všeobecný úvod s informáciami pre zdravotníckych pracovníkov, ktoré pomôžu pri rozhovore s pacientmi pri predpisovaní upadacitinibu. Brožúra poskytuje aj informácie o krokoch, ktoré je možné vykonať na zníženie rizika pacienta pri kľúčových bezpečnostných aspektoch upadacitinibu:
- Odporúčenie pre zdravotníckych pracovníkov, aby informovali pacientov o význame Informačnej kartičky pre pacienta
- *Riziko závažných a oportúnnych infekcií vrátane TBC*
  - Informácie o riziku infekcií počas liečby upadacitinibom
  - Podrobnosti o tom, ako znížiť riziko infekcií pomocou špecifických klinických opatrení (laboratorne parametre, ktoré sa majú hodnotiť pred zahájením liečby upadacitinibom, skrining TBC, imunizácia pacientov podľa miestnych odporúčaní a prerušenie liečby upadacitinibom v prípade vzniku infekcie)
  - Informácie o tom, že pred liečbou upadacitinibom a počas nej sa nemajú použiť živé vakcíny (t. j. Zostavax)
  - Podrobnosti o tom, ako informovať pacienta o prejavoch/príznakoch infekcií, aby si bol vedomý toho, že má rýchlo vyhľadať lekársku pomoc.
- *Riziko herpes zoster*
  - Informácie o riziku herpes zoster počas liečby upadacitinibom
  - Podrobnosti o tom, ako informovať pacienta o prejavoch/príznakoch infekcií, aby si bol vedomý toho, že má rýchlo vyhľadať lekársku pomoc.
- *Riziko malformácie plodu*
  - Informácie o teratogenite upadacitinibu u zvierat
  - Podrobnosti o tom, ako znížiť riziko expozície počas gravidity u žien vo fertilnom veku, založené na kontraindikácii upadacitinibu počas gravidity, ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby upadacitinibom a 4 týždne od podania poslednej dávky upadacitinibu, a aby ihneď informovali svojho lekára, ak si myslia, že by mohli byť tehotné alebo je tehotenstvo potvrdené.
- *Riziko MACE*
  - Informácie o zvýšenom riziku MACE u pacientov s imunologicky sprostredkovanými zápalovými ochoreniami a o potrebe zväziť typické kardiovaskulárne rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) počas liečby pacientov
  - Informácie o riziku MACE počas liečby upadacitinibom
  - Informácie o riziku hyperlipidémie počas liečby upadacitinibom

- Podrobnosti o monitorovaní hladín lipidov a úprave zvýšených hladín lipidov podľa klinických odporúčaní
- *Riziko VTE*
  - Príklady rizikových faktorov, ktoré môžu znamenať pre pacienta vyššie riziko VTE a pri ktorých je potrebná opatrnosť pri používaní upadacitinibu
  - Informácie o riziku VTE počas liečby upadacitinibom
  - Informácie o nutnosti ukončenia liečby upadacitinibom a zhodnotenia a vhodnej liečby VTE, ak sa objavia klinické príznaky venózne trombózy alebo pľúcnej embólie
- Pokyny pre prístup k informáciám pre zdravotníckych pracovníkov v digitálnej podobe
- Pokyny na hlásenie NÚ

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Informačnú kartičku pre pacienta
- **Informačná kartička pre pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
  - Kontaktné údaje lekára predpisujúceho upadacitinib
  - Odporúčenie, aby pacient nosil PAC stále so sebou a ukázal ju zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho (t. j. lekári iní ako tí, ktorí predpisujú upadacitinib, zdravotnícki pracovníci na pohotovosti a pod.)
  - Opis prejavov/príznakov infekcií, o ktorých musí pacient vedieť, aby si mohol vyžiadať pozornosť svojho ošetrojúceho lekára:
    - Informácie pre pacientov a ich ošetrojúcich lekárov o rizikách očkování živými vakcínami, ak sa podávajú počas liečby upadacitinibom.
  - Opis známych rizík, o ktorých je potrebné informovať pacienta a zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho zahŕňajúcich:
    - Zvýšenia plazmatických lipidov a potrebu ich sledovania a liečby na zníženie hladiny lipidov.
    - Pripomienku na používanie antikoncepcie, kontraindikáciu upadacitinibu počas gravidity a nutnosť informovať zdravotníckych pracovníkov, ak pacientka otehotnie počas užívania upadacitinibu.
  - Opis prejavov/príznakov hlbokaj venózne trombózy alebo pľúcnej embólie, ktorých si musí byť pacient vedomý, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na blistre (samostatná škatuľa)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvog

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka na multibalenie obsahujúce 84 tabliet (s blue boxom)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 84 (3 balenia po 28) tabliet s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvog

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútorňa škatuľa multibalenia obsahujúceho 84 tabliet (bez blue boxu)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
Súčasť multibalenia, nie je možné vydávať samostatne.

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvog

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa s 98 tabletami

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvog

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľka so 49 tabletami (pre balenie 98 tabliet)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvog

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.

PC

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na fľašku (30- a 90-tabletové balenie)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku. Vysúšadlo neprehltajte.**

QR kód

Viac informácií a pomoc pri užívaní lieku RINVOQ nájdete na [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnej fľaške a fľašku uchovávajúce dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinqoq

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Štítok na fľaške**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 15 mg upadacitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**Tabletu nežujte, nedrvtte ani nerozlamujte. Prehltnite vcelku. Vysúšadlo neprehltajte.**

Dôležité otvoriť

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaške a fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie (logo)

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním upadacitinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je RINVOQ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RINVOQ
3. Ako užívať RINVOQ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať RINVOQ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je RINVOQ a na čo sa používa**

RINVOQ obsahuje liečivo upadacitinib. Patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory Janusovej kinázy. RINVOQ účinkuje tak, že v tele znižuje aktivitu enzýmu nazývaného „Janusova kináza“, a tým pomáha znižovať zápal.

RINVOQ sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Psoriatická artritída
- Ankylozujúca spondylitída

##### Reumatoidná artritída

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Reumatoidná artritída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal kĺbov. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú aktívnu reumatoidnú artritídu, môžete najprv dostávať iné lieky, z ktorých jeden bude zvyčajne metotrexát. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, na liečbu reumatoidnej artritídy dostanete RINVOQ, a to buď samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

RINVOQ môže pomôcť zmierniť bolesť, stuhnutosť a opuch kĺbov, zmierniť únavu a môže spomaliť poškodenie kostného tkaniva a chrupavky v kĺboch. Tieto účinky môžu uľahčiť vaše bežné denné aktivity a zlepšiť tak kvalitu vášho života.

##### Psoriatická artritída

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých pacientov so psoriatickou artritídou. Psoriatická artritída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal kĺbov a psoriázu. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, môžete



najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, na liečbu psoriatickej artritídy dostanete RINVOQ, a to buď samostatne, alebo v kombinácii s metotrexátom.

RINVOQ môže pomôcť zmierniť bolesť, stuhnutosť a opuch kĺbov a miest okolo nich, bolesť a stuhnutosť chrbtice, psoriatickú kožnú vyrážku a únavu a môže spomaliť poškodenie kostí a chrupaviek v kĺboch. Tieto účinky môžu uľahčiť vaše bežné denné aktivity a zlepšiť tak kvalitu vášho života.

#### Ankylozujúca spondylitída

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Ankylozujúca spondylitída je ochorenie, ktoré primárne spôsobuje zápal chrbtice. Ak máte aktívnu ankylozujúcu spondylitídu, môžete najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, na liečbu ankylozujúcej spondylitídy dostanete RINVOQ.

RINVOQ môže pomôcť zmierniť bolesť chrbta, stuhnutosť a zápal vašej chrbtice. Tieto účinky môžu uľahčiť vaše bežné denné aktivity a zlepšiť tak kvalitu vášho života.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete RINVOQ**

### **Neužívajte RINVOQ**

- ak ste alergický na upadacitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte závažnú infekciu (ako napr. zápal pľúc alebo bakteriálnu kožnú infekciu)
- ak máte aktívnu tuberkulózu (TBC)
- ak máte závažné problémy s pečeňou
- ak ste tehotná (pozri časť Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia)

### **Upozornenia a opatrenia**

Pred a počas liečby liekom RINVOQ sa obráťte na svojho lekára alebo lekárničku, ak:

- máte infekciu (horúčka, potenie alebo zimnica, dýchavičnosť, teplota, červená alebo bolestivá pokožka alebo ranky na vašom tele, pocit únavy, kašeľ, pocit pálenia pri močení alebo častejšie močenie ako zvyčajne, silná bolesť hlavy so stuhnutým krkom) alebo ak ste niekedy mali infekciu, ktorá sa opakuje – RINVOQ môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať s infekciami, a tak zhoršiť infekciu, ktorú už máte alebo môže u vás zvýšiť náchylnosť na takúto infekciu;
- ste mali tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou. Váš lekár vám urobí vyšetrenie na tuberkulózu pred začatím liečby liekom RINVOQ a vyšetrenie môže počas liečby zopakovať;
- ste mali infekciu vyvolanú vírusom herpes zoster (pásový opar), pretože RINVOQ môže spôsobiť, že sa infekcia vráti. Ak sa u vás objaví bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy pásového oparu;
- ste niekedy mali hepatitídu B alebo C;
- ste v nedávnej minulosti podstúpili alebo plánujete podstúpiť očkovanie (imunizáciu) – je to kvôli tomu, že sa živé očkovacie látky počas užívania lieku RINVOQ neodporúčajú;
- máte rakovinu – pretože váš lekár sa bude musieť rozhodnúť, či môžete napriek tomu dostať RINVOQ;
- máte vysoké riziko pre vznik rakoviny kože, váš lekár vám môže odporučiť preventívne opatrenia ako sú napr. pravidelné vyšetrenia kože počas užívania lieku RINVOQ. Ak sa u vás objaví akákoľvek nová ranka alebo akákoľvek zmena vzhľadu plochy na koži, povedzte to svojmu lekárovi. U niektorých pacientov užívajúcich RINVOQ sa môže objaviť rakovina kože;
- máte problémy so srdcom, vysoký krvný tlak alebo vysoký cholesterol;
- vaša pečeň nepracuje tak, ako má;
- ste mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) alebo pľúc (pľúcna embólia). Ak sa u vás objavia bolestivé opuchnuté nohy, bolesť na hrudníku alebo dýchavičnosť, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

## **Krvné vyšetrenia**

Pred začatím užívania lieku RINVOQ alebo počas jeho užívania bude potrebné, aby ste podstúpili krvné vyšetrenia. Je to na kontrolu nízkeho počtu červených krviniek (anémia), nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia alebo lymfopénia), vysokej hladiny tuku v krvi (cholesterol) alebo vysokých hladín pečenejých enzýmov. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu, či liečba liekom RINVOQ nespôsobuje problémy.

## **Deti a dospelujúci**

RINVOQ sa neodporúča používať u detí a dospelujúcich mladších ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

## **Iné lieky a RINVOQ**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že niektoré lieky môžu znížiť účinok lieku RINVOQ alebo môžu zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov. Je veľmi dôležité, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúceho:

- liečivá na liečbu hubových infekcií (ako napr. itrakonazol, pozakonazol alebo vorikonazol);
- liečivá na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napr. klaritromycín);
- liečivá na liečbu Cushingovho syndrómu (ako napr. ketokonazol);
- liečivá na liečbu tuberkulózy (ako napr. rifampicín);
- liečivá na liečbu záchvatov a kŕčov (ako napr. fenytoín);
- liečivá, ktoré môžu ovplyvniť váš imunitný systém (ako napr. azatioprin, cyklosporín a takrolimus).

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného alebo si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať RINVOQ.

## **Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia**

### Tehotenstvo

RINVOQ sa nesmie používať počas tehotenstva.

### Dojčenie

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. RINVOQ sa nemá užívať počas dojčenia, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Vy a váš lekár musíte rozhodnúť o tom, či budete dojčiť alebo používať RINVOQ. Nemáte robiť oboje.

### Antikoncepcia

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu počas užívania lieku RINVOQ a počas minimálne 4 týždňov od vašej poslednej dávky lieku RINVOQ. Ak počas tohto času otehotníte, musíte sa okamžite poradiť so svojim lekárom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

RINVOQ nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **3. Ako užívať RINVOQ**

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 15 mg tableta jedenkrát denne.

- Tabletú prehltajte vcelku a zapite ju vodou. Tabletú pred prehltnutím nedrťte, nedrvtite, nežujte ani nelámate, pretože sa tým môže zmeniť množstvo liečiva, ktoré sa dostane do vášho tela.
- Aby ste si pripomenuli, že máte užiť RINVOQ, je vhodné užívať ho vždy v rovnaký čas.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

- **Neprehltnite vysúšadlo.**

### **Ak užijete viac lieku RINVOQ, ako máte**

Ak užijete viac lieku RINVOQ, ako ste mali, kontaktujte svojho lekára. Môžu sa u vás objaviť niektoré z vedľajších účinkov uvedených v časti 4.

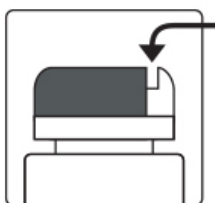
### **Ak zabudnete užiť RINVOQ**

- Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete.
- Ak zabudnete na svoju dávku počas celého dňa, jednoducho preskočte vynechanú dávku a nasledujúci deň užite len jednu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

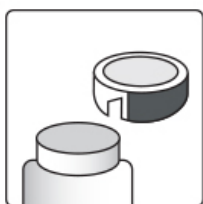
### **Ak prestanete užívať RINVOQ**

Neprestávajte užívať RINVOQ dovtedy, kým vám váš lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať.

### **Ako otvoriť fľašku**



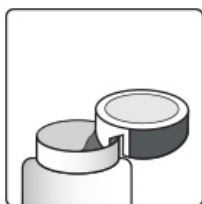
**Pomôcka na prerezanie fólie - na uzávere fľašky**



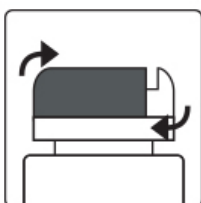
#### **1. Ako prerezať fóliu**

**1a.** Odstráňte uzáver z fľašky zatlačením smerom nadol a pri súčasnom zatlačení otočte uzáverom proti smeru hodinových ručičiek.

**1b.** Uzáver otočte a umiestnite pomôcku na prerezanie k okraju fóliového tesnenia.



**2.** Zatlačte smerom nadol a urobte dierku vo fólii a posúvajte pomôcku na prederavenie okolo okraja fólie, aby ste fóliu prerezali.



**3.** Keď užijete tabletu, dajte uzáver naspäť a fľašku uzatvorte.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj RINVOQ môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### Závažné vedľajšie účinky

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z prejavov infekcie, ako napr.:

- pásový opar alebo bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi (herpes zoster) – časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
- infekcia pľúc (pneumónia), ktorá môže spôsobiť dýchavičnosť, horúčku a kašeľ s hlienom – menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

##### Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- infekcie hrdla a nosa

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- kašeľ
- horúčka
- opar (herpes simplex)
- nevoľnosť (nauzea)
- zvýšenie enzýmu nazývaného kreatínkináza, zistené pri krvných vyšetreniach
- nízky počet bielych krviniek, zistený pri krvných vyšetreniach
- zvýšené hladiny cholesterolu (typ tuku v krvi), zistené pri vyšetreniach
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, zistené pri krvných vyšetreniach (prejav problémov s pečeňou)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- akné

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- soor v ústach (biele povlaky v ústach)
- zvýšené hladiny triglyceridov (typ tuku) v krvi, zistené pri vyšetreniach

##### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať RINVOQ

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri **štítku** a škatuli po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom blistri **alebo fľaške s dôkladne uzatvoreným uzáverom** na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo RINVOQ obsahuje

- Liečivo je upadacitinib. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 15 mg upadacitinibu (vo forme hemihydrátu upadacitinibu).
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, kyselina vínna, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, magnéziumstearát.
  - Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý, červený oxid železitý (E 172), čierny oxid železitý (E 172).

### Ako vyzerá RINVOQ a obsah balenia

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú fialové, podlhovasté, na obidvoch stranách vypuklé (bikonvexné) tablety s vyrazeným „a15“ na jednej strane.

Tablety sa dodávajú v blistroch alebo fľaškách.

RINVOQ je dostupný v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním a v multibaleniach obsahujúcich 84 tabliet v troch škatuliach, z ktorých každá obsahuje 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Každý kalendárový blister obsahuje 7 tabliet.

RINVOQ je dostupný vo fľaškách s vysúšadlom obsahujúcich 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, každé balenie obsahuje 1 fľašku (30-tabletové balenie) alebo 3 fľašky (90-tabletové balenie).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

### Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

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

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

**United Kingdom**  
AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Podrobné a najnovšie informácie o tomto lieku sú dostupné po zosnímaní QR kódu, ktorý je uvedený nižšie alebo na vonkajšom obale pomocou smartfónu. Rovnaké informácie sú dostupné aj na webovej adrese: [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

QR kód

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočúť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu v <Braillovom písme>, <vytlačenej veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**