

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

### RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 45 mg upadacitiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

### RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Vijoličaste, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem, velike 14 x 8 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a15".

### RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Rdeče, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem, velike 14 x 8 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a30".

### RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Rumene do lisasto rumene, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem, velike 14 x 8 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a45".

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatiki (DMARD – disease-modifying anti-rheumatic drugs) ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje (monoterapija) ali v kombinaciji z metotreksatom.

#### Psoriatični artritis

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z enim ali več DMARD ali teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja kot samostojno zdravljenje (monoterapija) ali v kombinaciji z metotreksatom.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-axSpA)*

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje aktivnega neradiografskega aksialnega spondiloartritisa pri odraslih bolnikih z objektivnimi znaki vnetja, ki ga indicira povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali slikanje z magnetno resonanco (MR), in se niso ustrezno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug).

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS, radiografski aksialni spondiloartritis)*

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno zdravljenje.

#### Atopijski dermatitis

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

#### Ulcerozni kolitis

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso ustrezno odzvali ali so se nehali odzivati na konvencionalno zdravljenje ali biološko zdravilo oziroma niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila.

#### Crohnova bolezen

Zdravilo RINVOQ je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo, ki se niso ustrezno odzivali ali so se nehali odzivati na konvencionalno zdravljenje ali biološko zdravilo oziroma niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali biološkega zdravila.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z upadacitinibom morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezenskih stanj, za katera je upadacitinib indiciran.

## Odmerjanje

### Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis

Priporočeni odmerek upadacitiniba je 15 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom, pri katerih v 16 tednih ni kliničnega odziva na zdravljenje, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Nekaterim bolnikom, ki se na začetku zdravljenja odzovejo le delno, se lahko stanje pozneje izboljša z nadaljevanjem zdravljenja več kot 16 tednov.

### Atopijski dermatitis

#### *Odrasle osebe*

Priporočeni odmerek upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika.

- Odmerek 15 mg se priporoča pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE), pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – major adverse cardiovascular effects) in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4).
- Odmerek 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih z visokim bremenom bolezni, ki nimajo velikega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4), ali pri bolnikih, ki so se neustrezno odzvali na 15 mg enkrat na dan.
- Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje odziva.

Za bolnike, stare 65 let in več, je priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

#### *Mladostniki (stari od 12 do 17 let)*

Pri mladostnikih, ki tehtajo najmanj 30 kg, je priporočeni odmerek upadacitiniba 15 mg enkrat na dan.

#### *Sočasno lokalno zdravljenje*

Upadacitinib se lahko uporablja z lokalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Lokalni zaviralci kalcinevrina se lahko uporabljajo za občutljive predele, kot so obraz, vrat ter intertriginozni in genitalni predeli.

Pri bolnikih, pri katerih po 12 tednih ni razvidno, da jim zdravljenje z upadacitinibom koristi, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

### Ulcerozni kolitis

#### *Indukcija*

Priporočeni indukcijski odmerek upadacitiniba je 45 mg enkrat na dan 8 tednov. Bolnikom, ki do 8. tedna ne dosežejo zadostne terapevtske koristi, se odmerek 45 mg upadacitiniba enkrat na dan lahko daje še dodatnih 8 tednov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Upadacitinib se mora prenehati dajati bolnikom, pri katerih do 16. tedna ni razvidno, da jim zdravljenje koristi.

#### *Vzdrževanje*

Priporočeni vzdrževalni odmerek upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika:

- Odmerek 15 mg se priporoča pri bolnikih z velikim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4).
- Odmerek 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri nekaterih bolnikih, kot so bolniki z visokim bremenom bolezni ali bolniki, ki potrebujejo 16-tedensko indukcijsko zdravljenje, ki nimajo velikega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4) ali ki pri odmerku 15 mg enkrat na dan ne kažejo zadostne koristi zdravljenja.
- Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje odziva.

Za bolnike, stare 65 let in več, je priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z upadacitinibom, je mogoče odmerek kortikosteroidov zmanjšati in/ali dajanje prenehati v skladu s standardno oskrbo.

### Crohnova bolezen

#### *Indukcija*

Priporočeni indukcijski odmerek upadacitiniba je 45 mg enkrat na dan 12 tednov. Pri bolnikih, ki po začetni 12-tedenski indukciji ne dosežejo zadostne terapevtske koristi, je lahko primerna podaljšana indukcija za dodatnih 12 tednov z odmerkom 30 mg enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba upadacitinib ukiniti, če po 24 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi.

#### *Vzdrževanje*

Priporočeni vzdrževalni odmerek upadacitiniba je 15 mg ali 30 mg enkrat na dan glede na lastnosti posameznega bolnika:

- Odmerek 15 mg se priporoča pri bolnikih z velikim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4).
- Odmerek 30 mg enkrat na dan je lahko primeren pri bolnikih z visokim bremenom bolezni, ki nimajo velikega tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4) ali ki pri odmerku 15 mg enkrat na dan ne kažejo zadostne terapevtske koristi.
- Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje odziva.

Za bolnike, stare 65 let ali več, je priporočeni vzdrževalni odmerek 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z upadacitinibom, je mogoče odmerek kortikosteroidov zmanjšati in/ali dajanje le teh prenehati v skladu s standardno oskrbo.

### Medsebojno delovanje

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, ki prejemajo močne zaviralce citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin), je priporočeni indukcijski odmerek 30 mg enkrat na dan, priporočeni vzdrževalni odmerek pa 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

### Začetek uporabe

Zdravljenja se ne sme začeti pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov (AŠL)  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l, absolutnim številom nevtrofilcev (AŠN)  $< 1 \times 10^9$  celic/l ali hemoglobinom (Hb)  $< 8$  g/dl (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Prekinitev uporabe

Zdravljenje je treba prekiniti, če se bolniku pojavi kakšna resna okužba, in sicer za čas, dokler okužba ni obvladana.

Prekinitev uporabe je lahko potrebna za obvladanje laboratorijskih nepravilnosti, opisanih v preglednici 1.

## Preglednica 1 Laboratorijske meritve in smernice za njihovo spremljanje

Laboratorijske meritve	Ukrepanje	Smernice za nadzor
Absolutno število nevtrofilcev (AŠN)	Zdravljenje je treba prekiniti, če se AŠN zmanjša na $< 1 \times 10^9$ celic/l, in ga je mogoče znova začeti, ko se AŠN vrne nad to vrednost.	Ocenite ob izhodišču in nato najpozneje 12 tednov po začetku zdravljenja. Pozneje ocenjujte glede na obravnavo posameznega bolnika.
Absolutno število limfocitov (AŠL)	Zdravljenje je treba prekiniti, če se AŠL zmanjša na $< 0,5 \times 10^9$ celic/l, in ga je mogoče znova začeti, ko se AŠL vrne nad to vrednost.	
Hemoglobin (Hb)	Zdravljenje je treba prekiniti, če se Hb zmanjša na $< 8$ g/dl, in ga je mogoče znova začeti, ko se Hb vrne nad to vrednost.	
Jetrne transaminaze	V primeru suma na okvaro jeter, povzročeno z zdravilom, je treba zdravljenje začasno prekiniti.	Ocenite ob izhodišču, pozneje pa glede na rutinsko obravnavo bolnika.
Lipidi	Bolnike je treba voditi v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za hiperlipidemijo.	Ocenite 12 tednov po začetku zdravljenja, potem pa v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za hiperlipidemije.

### Posebne populacije

#### Starejši

*Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis*

Podatki za bolnike, stare 75 let in več, so omejeni.

#### *Atopijski dermatitis*

Pri atopijskem dermatitisu se za bolnike, stare 65 let in več, ne priporočajo odmerki nad 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.8).

#### *Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen*

Pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni se odmerki, višji od 15 mg enkrat na dan, za vzdrževalno zdravljenje ne priporočajo pri bolnikih, starih 65 let in več (glejte poglavje 4.8). Varnost in učinkovitost upadacitiniba pri bolnikih, starih 75 let in več, še nista bili dokazani.

#### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Podatki o uporabi upadacitiniba pri osebah s hudo okvaro ledvic so omejeni (glejte poglavje 5.2). Upadacitinib je treba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporabljati previdno, kot je opisano v preglednici 2. Uporaba upadacitiniba ni bila preučena pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic, zato se pri takih bolnikih ne priporoča.

## Preglednica 2 Priporočeni odmerki pri hudi okvari ledvic<sup>a</sup>

Terapevtska indikacija	Priporočeni odmerek enkrat na dan
Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, atopijski dermatitis	15 mg
Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen	Indukcija: 30 mg
	Vzdrževanje: 15 mg
<sup>a</sup> ocenjena hitrost glomerularne filtracije (eGFR) od 15 do < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

### Okvara jeter

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Upadacitiniba se pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila RINVOQ pri otrocih z atopijskim dermatitisom, mlajših od 12 let, še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo. Podatkov o klinični izpostavljenosti pri mladostnikih < 40 kg ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Varnost in učinkovitost zdravila RINVOQ pri otrocih in mladostnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo RINVOQ je treba jemati peroralno enkrat na dan, s hrano ali brez nje; bolnik ga lahko vzame kadar koli tekom dneva. Tablete mora zaužiti cele in jih ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti, da se zagotovi ustrezno dovajanje celotnega odmerka.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TB) ali aktivne resne okužbe (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara jeter (glejte poglavje 4.2).
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Upadacitinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati le, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja:

- pri bolnikih, starih 65 let in več;
- pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. kadilci ali tisti, ki so v preteklosti dalj časa kadili);
- pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi).

### Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več

Glede na povečano tveganje za MACE, maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ga opazili v večji randomizirani študiji s tofacitinibom (drugim

zaviralcem Janusove kinaze (JAK)), se sme upadacitinib pri teh bolnikih uporabljati le, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, obstaja povečano tveganje za neželene učinke pri odmerku upadacitiniba 30 mg enkrat na dan. Zato je priporočeni odmerek pri dolgotrajni uporabi za to populacijo bolnikov 15 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Imunosupresivna zdravila

V kliničnih študijah niso ovrednotili sočasne uporabe z drugimi močnimi imunosupresivnimi zdravili, npr. z azatioprinom, 6-merkaptopurinom, ciklosporinom, takrolimusom in biološkimi DMARD ali drugimi zaviralci JAK; takšna uporaba ni priporočljiva, saj tveganja za aditivno imunosupresijo ni mogoče izključiti.

### Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib, so poročali o resnih okužbah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Med najpogostejšimi resnimi okužbami, o katerih so poročali med uporabo upadacitiniba, sta bili pljučnica in celulitis (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib, so poročali o primerih bakterijskega meningitisa in sepse. Od oportunističnih okužb so med uporabo upadacitiniba poročali o tuberkulozi, multidermatomskem herpesu zostru, oralni kandidozi/kandidozi požiralnika in o kriptokokozi.

Upadacitiniba se ne sme uvesti bolnikom, ki imajo kakšno aktivno, resno okužbo, vključno z lokaliziranimi okužbami.

Tveganja in koristi zdravljenja je treba pred uvedbo upadacitiniba pretehtati pri bolnikih:

- s kronično ali ponavljajočo se okužbo,
- ki so bili izpostavljeni tuberkulozi,
- ki imajo v anamnezi kakšno resno ali oportunistično okužbo,
- ki so živeli v predelih ali so potovali v predele endemične tuberkuloze ali endemičnih mikoz, ali
- z osnovnimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam.

Bolnike je treba med zdravljenjem z upadacitinibom in po njem skrbno spremljati glede znakov in simptomov okužbe. Če se pojavi kakšna resna ali oportunistična okužba, je potrebno zdravljenje z upadacitinibom prekiniti. Pri bolniku, ki se mu med zdravljenjem z upadacitinibom pojavi nova okužba, je treba takoj opraviti celotno diagnostično obravnavo, ustrežno za imunsko oslabele bolnike; uvesti je treba ustrezno protimikrobno zdravljenje, bolnika skrbno spremljati, zdravljenje z upadacitinibom pa prekiniti, če se bolnik ne odzove na protimikrobno zdravljenje. Zdravljenje z upadacitinibom je mogoče znova začeti, ko je okužba obvladana.

Večji delež resnih okužb so opazili pri odmerku 30 mg upadacitiniba v primerjavi z odmerkom 15 mg upadacitiniba.

Ker je pri starejših bolnikih in populaciji s sladkorno boleznijo incidenca okužb na splošno višja, je pri zdravljenju starejših in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Pri bolnikih, starih 65 let in več, se sme upadacitinib uporabljati le, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

### *Tuberkuloza*

Bolnikom je treba pred začetkom zdravljenja z upadacitinibom opraviti presejanje glede tuberkuloze (TB). Bolniki z aktivno TB ne smejo dobiti upadacitiniba (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z latentno TB, ki



predhodno ni bila zdravljena, ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za TB je treba razmisliti o protituberkuloznem zdravljenju pred začetkom zdravljenja z upadacitinibom.

Priporočljiv je posvet z zdravnikom, izkušenim na področju zdravljenja TB, kot pomoč pri odločitvi o tem, ali je za posameznega bolnika primerna uvedba protituberkuloznega zdravljenja.

Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov TB; to velja tudi za bolnike, ki so imeli pred uvedbo zdravljenja negativen izvid testiranja za latentno TB.

### Reaktivacija virusov

V kliničnih študijah so poročali o reaktivaciji virusov, vključno s primeri reaktivacije herpes virusa (npr. herpes zoster) (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri japonskih bolnikih, zdravljenih z upadacitinibom, tveganje za herpes zoster večje. Če se bolniku pojavi herpes zoster, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z upadacitinibom, dokler ta epizoda ne mine.

Presejanje za virusni hepatitis in nadzor glede reaktivacije je treba izvesti pred začetkom zdravljenja z upadacitinibom in ga izvajati med zdravljenjem s tem zdravilom. Bolniki, ki so bili pozitivni na protitelesa proti hepatitisu C in RNA virusa hepatitisa C, niso bili vključeni v klinične študije. Bolniki, ki so bili pozitivni na plaščne antigene hepatitisa B ali na DNA virusa hepatitisa B, niso bili vključeni v klinične študije. Če je DNA virusa hepatitisa B ugotovljena med zdravljenjem z upadacitinibom, se je treba posvetovati s specialistom hepatologom.

### Cepljenje

O odzivu na cepljenje z živimi cepivi pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib, ni podatkov. Tik pred zdravljenjem z upadacitinibom in med zdravljenjem z njim ni priporočljivo uporabljati živih, oslabljenih cepiv. Pred uvedbo upadacitiniba je priporočljivo poskrbeti, da imajo bolniki opravljena vsa cepljenja, vključno s profilaktičnim cepljenjem proti zostru, v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenja (za podatke o inaktiviranem pnevmokoknem polisaharidnem konjugiranem cepivu (13-valentno, adsorbirano) in sočasni uporabi z upadacitinibom glejte poglavje 5.1).

### Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z upadacitinibom, so poročali o limfomih in drugih malignih boleznih.

V večji randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri zdravljenju s tofacitinibom v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci dejavnika tumorske nekroze (TNF – tumour necrosis factor) opazili večji delež malignih boleznih, zlasti pljučnega raka, limfomov in nemelanomskega raka kože (NMSC— non-melanoma skin cancer).

Večji delež malignih boleznih so opazili pri odmerku 30 mg upadacitiniba v primerjavi z odmerkom 15 mg upadacitiniba.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, kadilcih ali tistih, ki so v preteklosti dalj časa kadili, oziroma bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi) se sme upadacitinib uporabljati le, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja.

### *Nemelanomski rak kože*

Pri bolnikih, zdravljenih z upadacitinibom, so poročali o nemelanomskih rakih kože (glejte poglavje 4.8). Večji delež nemelanomskega raka kože so opazili pri odmerku 30 mg upadacitiniba v primerjavi z

odmerkom 15 mg upadacitiniba. Za vse bolnike, zlasti tiste z dejavniki tveganja za nastanek raka kože, so priporočljivi redni pregledi kože.

#### Hematološke nepravilnosti

O absolutnem številu nevtrofilcev (AŠN)  $< 1 \times 10^9$  celic/l, absolutnem številu limfocitov (AŠL)  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l in o hemoglobinu  $< 8$  g/dl so v kliničnih preskušanih poročali pri  $\leq 1$  % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Zdravljenja se ne sme začeti, ali ga je treba začasno prekiniti, če se bolniku med rutinsko obravnavo pojavi AŠN  $< 1 \times 10^9$  celic/l, AŠL  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l ali hemoglobin  $< 8$  g/dl (glejte poglavje 4.2).

#### Gastrointestinalne perforacije

V kliničnih preskušanih in v obdobju trženja zdravila so poročali o dogodkih divertikulitisa in gastrointestinalnih perforacijah (glejte poglavje 4.8).

Upadacitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z možnim tveganjem za gastrointestinalne perforacije (na primer bolniki z divertikularno boleznijo, anamnezo divertikulitisa ali tisti, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), kortikosteroide ali opioide). Pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo je zvečano tveganje razvoja intestinalne perforacije. Bolnike, pri katerih se pojavijo novi trebušni znaki in simptomi, je treba nemudoma pregledati za zgodnjo identifikacijo divertikulitisa ali gastrointestinalne perforacije.

#### Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular event)

V kliničnih študijah upadacitiniba so opazili dogodke MACE.

V večji randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji tofacitiniba (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri zdravljenju s tofacitinibom v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci TNF opazili večji delež pomembnih neželenih srčno-žilnih dogodkov, opredeljenih kot srčno-žilna smrt, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida.

Zato se lahko upadacitinib pri bolnikih, starih 65 let in več, kadilcih ali tistih, so so v preteklosti dalj časa kadili, in bolnikih z anamnezo aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja uporablja le, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

#### Lipidi

Zdravljenje z upadacitinibom je bilo povezano z od odmerka odvisnim zvišanjem vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih nizke gostote (LDL) in holesterola v lipoproteinih visoke gostote (HDL) (glejte poglavje 4.8). S statinskim zdravljenjem se je zvišani holesterol LDL znižal na vrednosti pred zdravljenjem, toda dokazov je malo. Vpliv teh zvišanj lipidov na srčno-žilno obolevnost in umrljivost ni ugotovljen (glejte poglavje 4.2 za smernice za nadzor).

#### Zvišanje jetrnih transaminaz

Med zdravljenjem z upadacitinibom je bila pojavnost zvišanja jetrnih encimov večja kot med uporabo placeba.

Ocenite izhodiščno, pozneje pa glede na rutinsko vodenje bolnika. Če se jetrni encimi zvišajo, je priporočljivo takoj preiskati vzrok za to, da bi ugotovili možne primere z zdravilom povzročene okvare jeter.

Če se med rutinsko obravnavo bolnika zvišata ALT ali AST in obstaja sum na okvaro jeter zaradi zdravila, je treba zdravljenje z upadacitinibom prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

### Venska trombembolija

V kliničnih preskušanih upadacitiniba so opazili dogodke globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE).

V obsežni randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja so pri zdravljenju s tofacitinibom opazili od odmerka odvisen večji delež VTE, vključno z GVT in PE, v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni (glejte tudi poglavje 4.4 „Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular event)“ in „Maligne bolezni“) se sme upadacitinib uporabljati le, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni, je treba upadacitinib uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni, vključujejo predhodno VTE, nedavno izveden večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombinirane hormonske kontracepcije ali hormonske nadomestne terapije in dedno motnjo strjevanja krvi. Stanje bolnikov je treba med zdravljenjem z upadacitinibom redno znova ocenjevati, da se ocenijo spremembe glede tveganja za VTE. Stanje bolnikov z znaki in simptomi VTE hitro ocenite in pri bolnikih s sumom na VTE zdravljenje z upadacitinibom ukinite, ne glede na odmerek.

### Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib, so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, ko sta anafilaksija in angioedem. Če pride do klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, ukinite zdravljenje z upadacitinibom in uvedite ustrezno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Možni vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko upadacitiniba

Upadacitinib se v glavnem presnavlja s CYP3A4. Zato lahko zdravila, ki močno zavrejo ali inducirajo CYP3A4, vplivajo na plazemsko izpostavljenost upadacitinibu.

#### *Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4*

Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 (kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin in grenivka) se izpostavljenost upadacitinibu poveča. V klinični študiji je sočasna uporaba upadacitiniba in ketokonazola povečala  $C_{max}$  upadacitiniba za 70 % in njegovo AUC za 75 %. 15-mg odmerek upadacitiniba enkrat na dan je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki kronično prejemajo močne zaviralce CYP3A4. Pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki stalno prejemajo močne zaviralce CYP3A4, uporaba 30-mg odmerka upadacitiniba enkrat na dan ni priporočljiva. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4, je priporočeni indukcijski odmerek 30 mg enkrat na dan, priporočeni vzdrževalni odmerek pa 15 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Med dolgoročno uporabo je treba razmisliti o alternativah zdravilom, ki so močni zaviralci CYP3A4. Med zdravljenjem z upadacitinibom se je treba izogibati hrani oziroma pijači, ki vsebuje grenivko.

### *Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4*

Med izpostavljenostjo močnim induktorjem CYP3A4 (kot sta npr. rifampin in fenitoin) se izpostavljenost upadacitinibu zmanjša in to lahko zmanjša terapevtski učinek upadacitiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba upadacitiniba po večkratnih odmerkih rifampicina (ki je močan induktor CYP3A) zmanjšala  $C_{max}$  upadacitiniba za 50 % in njegovo AUC za 60 %. Če je upadacitinib uporabljen sočasno z močnimi induktorji CYP3A4, je treba bolnike spremljati glede sprememb aktivnosti bolezni.

Metotreksat in zdravila, ki vplivajo na pH (npr. antacidi in zaviralci protonske črpalke), ne vplivajo na plazemsko izpostavljenost upadacitinibu.

### Možni vpliv upadacitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Uporaba večkratnih dnevnih odmerkov 30 mg ali 45 mg upadacitiniba enkrat na dan je pri zdravih osebah malo vplivala na plazemsko izpostavljenost midazolamu (ki je občutljiv substrat CYP3A) (24–26-odstotno zmanjšanje AUC in  $C_{max}$  midazolama); to kaže, da ima 30 mg ali 45 mg upadacitiniba enkrat na dan morda šibek indukcijski učinek na CYP3A. V klinični študiji se je po večkratnih dnevnih odmerkih 30 mg upadacitiniba enkrat na dan pri zdravih osebah AUC rosuvastatina zmanjšala za 33 % in AUC atorvastatina za 23 %,  $C_{max}$  rosuvastatina pa se je zmanjšala za 23 %. Upadacitinib ni značilno vplival na  $C_{max}$  atorvastatina ali plazemsko izpostavljenost ortohidroksiatorvastatinu (glavnemu aktivnemu presnovku atorvastatina). Uporaba večkratnih dnevnih odmerkov 45 mg upadacitiniba enkrat na dan je pri zdravih osebah vplivala na manjše povečanje AUC in  $C_{max}$  dekstrometorfana (ki je občutljiv substrat CYP2D6) za 30 % oziroma 35 %, kar kaže, da ima 45 mg upadacitiniba enkrat na dan šibek indukcijski učinek na CYP2D6. Med sočasno uporabo z upadacitinibom prilagoditev odmerka substratov CYP3A, substratov CYP2D6, rosuvastatina ali atorvastatina ni potrebna.

Upadacitinib ne vpliva pomembno na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu, levonorgestrelu, metotreksatu ali zdravilom, ki so substrati za presnovo s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ali CYP2C19.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in še 4 tedne po zadnjem odmerku upadacitiniba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pediatričnim bolnicam in/ali njihovim staršem/skrbnikom je treba naročiti, naj o pojavu menarhe pri bolnici med jemanjem upadacitiniba obvestijo lečečega zdravnika.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi upadacitiniba pri nosečnicah ni ali pa jih je malo. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Upadacitinib je bil pri podganah in kuncih teratogen ter je v primeru izpostavljenosti *in utero* vplival na kosti podganjih plodov in srce kunčjih plodov.

Upadacitinib je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Če bolnica med jemanjem upadacitiniba zanosi, je treba starše seznaniti z možnim tveganjem za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se upadacitinib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje upadacitiniba v mleku (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Upadacitiniba se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z upadacitinibom, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

#### Plodnost

Vpliva upadacitiniba na plodnost pri človeku niso ovrednotili. Študije na živalih ne kažejo vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Upadacitinib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa, nadzorovanih s placebom, so bili med neželenimi učinki 15-mg odmerka upadacitiniba, o katerih so poročali najpogosteje ( $\geq 2$  % bolnikov z najmanj eno indikacijo z najvišjo stopnjo med prisotnimi indikacijami), okužbe zgornjih dihal (19,5 %), zvišanje kreatin-fosfokinaze (CPK) v krvi (8,6 %), zvišanje alanin transaminaze (4,3 %), bronhitis (3,9 %), navzea (3,5 %), nevtropenija (2,8 %), kašelj (2,2 %), zvišanje aspartat transaminaze (2,2 %) in hiperholesterolemija (2,2 %).

V kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa, nadzorovanih s placebom, so bili med najpogosteje poročanimi neželenimi učinki ( $\geq 2$  % bolnikov) pri uporabi 15 mg ali 30 mg upadacitiniba okužba zgornjih dihal (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simpleks (8,4 %), glavobol (6,3 %), zvišanje CPK v krvi (5,5 %), kašelj (3,2 %), folikulitis (3,2 %), bolečine v trebuhu (2,9 %), navzea (2,7 %), nevtropenija (2,3 %), pireksija (2,1 %) in gripa (2,1 %).

V kliničnih preskušanjih indukcije in vzdrževanja za ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, nadzorovanih s placebom, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki ( $\geq 3$  % bolnikov) pri odmerku 45 mg, 30 mg ali 15 mg upadacitiniba okužbe zgornjih dihal (19,9 %), pireksija (8,7 %), zvišanje CPK v krvi (7,6 %), anemija (7,4 %), glavobol (6,6 %), akne (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), nevtropenija (6,0 %), izpuščaj (5,2 %), pljučnica (4,1 %), hiperholesterolemija (4,0 %), bronhitis (3,9 %), zvišana aspartat transaminaza (3,9 %), utrujenost (3,9 %), folikulitis (3,6 %), zvišana alanin transaminaza (3,5 %), herpes simpleks (3,2 %) in gripa (3,2 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili resne infekcije (glejte poglavje 4.4).

Varnostni profil upadacitiniba pri dolgoročnem zdravljenju je bil na splošno podoben varnostnemu profilu med obdobjem, nadzorovanim s placebom, pri različnih indikacijah.

##### Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih študij.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $1/100$ ). Pogostnosti v preglednici 3 temeljijo na višji od zabeleženih stopenj neželenih učinkov, poročanih v zvezi z uporabo zdravila RINVOQ v kliničnih preskušanjih revmatoloških boleznih (15 mg), atopijskega dermatitisa (15 mg in 30 mg), ulceroznega kolitisa (15 mg, 30 mg in 45 mg) ali Crohnove bolezni (15 mg, 30 mg in 45 mg).

Kadar so bile med indikacijami opažene bistvene razlike v pogostnosti, so te navedene v opombah pod tabelo.

### Preglednica 3 Neželjeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužbe zgornjih dihal <sup>a</sup>	Bronhitis <sup>a, b</sup> Herpes zoster <sup>a</sup> Herpes simpleks <sup>a</sup> Folikulitis Influenca Okužba urinarnega trakta Pljučnica <sup>a, h</sup>	Oralna kandidoza Divertikulitis Sepsa
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		Nemelanomski rak kože <sup>f</sup>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija <sup>a</sup> Nevtropenija <sup>a</sup> Limfopenija	
Bolezni imunskega sistema		Urtikarija <sup>c, g</sup>	Resne preobčutljivostne reakcije <sup>a, e</sup>
Presnovne in prehranske motnje		Hiperholesterolemija <sup>a, b</sup> Hiperlipidemija <sup>a, b</sup>	Hipertrigliceridemija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Kašelj	
Bolezni prebavil		Bolečine v trebuhu <sup>a, d</sup> Navzea	Gastrointestinalne perforacije <sup>i</sup>
Bolezni kože in podkožja	Akne <sup>a, c, d, g</sup>	Izpuščaj <sup>a</sup>	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Utrujenost Zvišana telesna temperatura	
Preiskave		Zvišanje CPK v krvi Zvišanje ALT <sup>b</sup> Zvišanje AST <sup>b</sup> Povečanje telesne mase <sup>g</sup>	
Bolezni živčevja		Glavobol <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Predstavljeni kot združen izraz.

<sup>b</sup> V preskušanjih atopijskega dermatitisa je bila pogostnost bronhitisa, hiperholesterolemije, hiperlipidemija, zvišanja ALT in zvišanja AST občasna.

<sup>c</sup> V preskušanjih revmatološke bolezni je bila pogostnost aken „pogosta“, pogostost urtikarije pa „občasna“.

<sup>d</sup> V preskušanjih ulceroznega kolitisa je bila pogostnost aken „pogosta“; bolečine v trebuhu so bile manj pogoste pri upadacitinibu kot pri placebu.

<sup>e</sup> Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo in angioedemom.

<sup>f</sup> Pri večini dogodkov so poročali o bazalnoceličnem in ploščatoceličnem karcinomu kože.

<sup>g</sup> Pri Crohnovi bolezni je bila pogostnost aken „pogosta“, urtikarije in povečanja telesne mase pa „občasna“.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
<sup>h</sup> Pljučnica je bila „pogosta” pri Crohnovi bolezni in „občasna” pri drugih indikacijah.			
<sup>i</sup> Pogostnost temelji na kliničnih preskušanih Crohnove bolezni.			

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Revmatoidni artritis

#### *Okužbe*

V kliničnih študijah z osnovnimi imunomodulirajočimi antirevmatiki (DMARD), nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost okužb v 12/14 tednih v skupini s 15 mg upadacitiniba 27,4 % in v skupini s placebom 20,9 %. V študijah, nadzorovanih z metotreksatom (MTX), je bila pogostnost okužb v 12/14 tednih v skupini, ki je prejela monoterapijo s 15 mg upadacitiniba, 19,5 % in v skupini z MTX 24,0 %. Celotni dolgoročni delež okužb je bil v skupini s 15 mg upadacitiniba v vseh petih kliničnih študijah 3. faze (2630 bolnikov) 93,7 dogodka na 100 bolnik-let.

V kliničnih študijah z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 12/14 tednih v skupini s 15 mg upadacitiniba 1,2 % in v skupini s placebom 0,6 %. V študijah, nadzorovanih z MTX, je bila pogostnost resnih okužb v 12/14 tednih v skupini, ki je prejela monoterapijo s 15 mg upadacitiniba, 0,6 % in v skupini z MTX 0,4 %. Celotni dolgoročni delež resnih okužb je bil v skupini s 15 mg upadacitiniba v vseh petih kliničnih študijah 3. faze 3,8 dogodka na 100 bolnik-let. Najpogostejša resna okužba je bila pljučnica. Delež resnih okužb je ostal med dolgotrajno izpostavljenostjo stabilen.

#### *Oportunistične okužbe (izključujoč tuberkulozo)*

V kliničnih študijah z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost oportunističnih okužb v 12/14 tednih v skupini s 15 mg upadacitiniba 0,5 % in v skupini s placebom 0,3 %. V študijah, nadzorovanih z MTX, v 12/14 tednih v skupini, ki je prejela monoterapijo s 15 mg upadacitiniba, oportunističnih okužb ni bilo, v skupini z MTX pa je bila njihova pogostnost 0,2 %. Celotni dolgoročni delež oportunističnih okužb je bil v skupini s 15 mg upadacitiniba v vseh petih kliničnih študijah 3. faze 0,6 dogodka na 100 bolnik-let.

Dolgoročni delež herpesa zostra je bil v skupini s 15 mg upadacitiniba v vseh petih kliničnih študijah 3. faze 3,7 dogodka na 100 bolnik-let. Večina primerov herpesa zostra je vključevala en sam dermatom in ni bila resna.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V študijah upadacitiniba, ki so bile kontrolirane s placebom in v katerih so bolniki kot osnovo prejeli DMARD, so v obdobju do 12/14 tednov opažali zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) na  $\geq 3$ -krat nad zgornjo normalno mejo (ZNM) na vsaj enem merjenju pri 2,1 % (ALT) oz. 1,5 % (AST) bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, in pri 1,5 % (ALT) oz. 0,7 % (AST) bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina zvišanj jetrnih transaminaz je bila asimptomatskih in prehodnih.

V študijah upadacitiniba, ki so bile kontrolirane z MTX, so v obdobju do 12/14 tednov opažali zvišanje ALT in AST na  $\geq 3$ -krat nad ZNM na vsaj enem merjenju pri 0,8 % (ALT) oz. 0,4 % (AST) bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, in pri 1,9 % (ALT) oz. 0,9 % (AST) bolnikov, ki so prejeli MTX.

Vzorec in pojavnost zvišanj ALT/AST sta ostala stabilna skozi čas, vključno z dolgotrajnimi podaljšanimi študijami.

### *Zvišanje lipidov*

Zdravljenje s 15 mg upadacitinibom je bilo povezano z zvišanjem vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celokupnega holesterola, trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL. Razmerje LDL/HDL se ni spremenilo. Zvišanja so opažali po 2 do 4 tednih zdravljenja in so med dolgotrajnim zdravljenjem ostala stabilna. V nadzorovanih študijah so med bolniki, ki so imeli izhodiščne vrednosti pod specifičiranimi mejami, opažali naslednje pogostnosti premikov nad specifičirane meje ob vsaj eni priložnosti med obdobjem 12/14 tednov (vključno z bolniki, ki so imeli le eno samo zvišano vrednost):

- celokupni holesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 62 % v skupini s 15 mg upadacitiniba in 31 % v skupini s placebom,
- holesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 42 % v skupini s 15 mg upadacitiniba in 19 % v skupini s placebom,
- holesterol HDL  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 89 % v skupini s 15 mg upadacitiniba in 61 % v skupini s placebom,
- trigliceridi  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 25 % v skupini s 15 mg upadacitiniba in 15 % v skupini s placebom.

### *Kreatin-fosfokinaza*

V študijah, ki so bile kontrolirane s placebom in v katerih so bolniki kot osnovo prejeli DMARD, so v obdobju do 12/14 tednov opažali zvišanje vrednosti CPK. O zvišanju CPK na  $> 5$ -krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) so v obdobju 12/14 tednov poročali pri 1,0 % bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, in pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina zvišanj na  $> 5$ -krat nad ZNM je bila prehodnih in niso zahtevala prenehanja zdravljenja. Povprečne vrednosti CPK so se zvišale do 4 tednov; povprečno zvišanje je bilo 60 e/l po 12 tednih in je nato ostalo stabilno na zvišani vrednosti, vključno s podaljšanim zdravljenjem.

### *Nevtropenija*

V študijah, ki so bile kontrolirane s placebom in v katerih so bolniki kot osnovo prejeli DMARD, so v obdobju do 12/14 tednov opažali znižanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9$  celic/l na vsaj enem merjenju pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, in pri  $< 0,1$  % bolnikov, ki so prejeli placebo. V kliničnih študijah so zdravljenje prekinili, če se je AŠN zmanjšalo na  $< 1 \times 10^9$  celic/l (glejte poglavje 4.2). Povprečno število nevtrofilcev se je zmanjšalo v 4 do 8 tednih. Zmanjšanje števila nevtrofilcev je skozi čas ostalo stabilno na nižji vrednosti od izhodiščne, vključno s podaljšanim zdravljenjem.

### *Psoriatični artritis*

Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, skladen z varnostnim profilom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri bolnikih, zdravljenih z upadacitinibom v kombinaciji z MTX, so v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z monoterapijo, opažali večji delež resnih okužb (2,6 dogodka na 100 bolnik-let oziroma 1,3 dogodka na 100 bolnik-let) in povišanja jetrnih transaminaz (povišanje ALT najmanj 3. stopnje pri 1,4 % oziroma 0,4 %).

### *Aksialni spondiloartritis*

Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, skladen z varnostnim profilom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Niso odkrili novih varnostnih ugotovitev.

### *Atopijski dermatitis*



## *Okužbe*

V obdobju kliničnih študij, nadzorovanem s placebom, je bila pogostnost okužb v 16 tednih v skupinah s 15 mg in 30 mg upadacitiniba 39 % oz. 43 % v primerjavi s skupino s placebom, v kateri je znašala 30 %. Pri skupinah s 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba je bil dolgoročni delež okužb 98,5 oz. 109,6 dogodka na 100 bolnik-let.

V kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 16 tednih v skupinah, ki sta prejemale 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba, 0,8 % oz. 0,4 % v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo, v kateri je ta znašala 0,6 %. Pri skupinah s 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba je bil dolgoročni delež resnih okužb 2,3 oz. 2,8 dogodka na 100 bolnik-let.

### *Oportunistične okužbe (izključujoč tuberkulozo)*

V obdobju kliničnih študij, nadzorovanem s placebom, so vse oportunistične okužbe (razen TB in herpesa zostra), o katerih so poročali, zajemale herpetični ekcem. Pogostnost herpetičnega ekcema v 16 tednih v skupinah, ki sta prejemale 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba, je bila 0,7 % oz. 0,8 % v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo, v kateri je ta znašala 0,4 %. Pri skupinah s 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba je bil dolgoročni delež herpetičnega ekcema 1,6 oz. 1,8 dogodka na 100 bolnik-let. V skupini s 30 mg upadacitiniba so poročali o enem primeru ezofagealne kandidiaze.

Pri skupinah s 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba je bil dolgoročni delež herpesa zostra 3,5 oz. 5,2 dogodka na 100 bolnik-let. Večina primerov herpesa zostra je vključevala en sam dermatom in ni bila resna.

### *Laboratorijske nepravilnosti*

Od odmerka odvisne spremembe zvišanja ALT in/ali zvišanja AST ( $\geq 3$ -krat nad ZMN), lipidnih parametrov, vrednosti CPK ( $> 5$ -krat nad ZMN) in nevtropenije (AŠN  $< 1 \times 10^9$  celic/l), ki so povezane z zdravljenjem z upadacitinibom, so bile podobne tistim, ki so jih opazili v kliničnih študijah revmatološke bolezni.

V študijah atopijskega dermatitisa so po 16 tednih opazili majhna zvišanja holesterola LDL.

### *Ulcerozni kolitis*

Skupni varnostni profil, opažen pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, je bil na splošno skladen z varnostnim profilom, opaženim pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

Večjo pogostnost herpesa zoster so opazili pri 16-tedenskem indukcijskem zdravljenju v primerjavi z 8-tedenskim indukcijskim zdravljenjem.

## *Okužbe*

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost okužb v 8 tednih v skupini s 45 mg upadacitiniba 20,7 %, v skupini s placebom pa 17,5 %. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, je bila pogostnost okužb v 52 tednih v skupini s 15 mg upadacitiniba 38,4 %, v skupini s 30 mg upadacitiniba 40,6 %, v skupini s placebom pa 37,6 %. Dolgoročni delež okužb v skupini s 15 mg upadacitiniba je bil 73,8 dogodka na 100 bolnik-let, v skupini s 30 mg upadacitiniba pa 82,6 dogodka na 100 bolnik-let.

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 8 tednih v skupini s 45 mg upadacitiniba in v skupini s placebom 1,3 %. V 8-tedenskem podaljšanem zdravljenju s 45 mg upadacitiniba niso opazili dodatnih resnih okužb. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 52 tednih v skupini s 15 mg upadacitiniba 3,2 %, v skupini s 30 mg upadacitiniba 2,4 %, v skupini s placebom pa 3,3 %. Dolgoročni delež resnih okužb v skupini s 15 mg

upadacitiniba je bil 4,1 dogodka na 100 bolnik-let, v skupini s 30 mg upadacitiniba pa 3,9 dogodka na 100 bolnik-let. Najpogosteje poročana resna okužba v fazah indukcije in vzdrževanja je bila pljučnica COVID-19.

#### *Oportunistične okužbe (izključujoč tuberkulozo)*

V 8-tedenskih študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost oportunistične okužbe (izključujoč tuberkulozo in herpes zoster) v skupini s 45 mg upadacitiniba 0,4 %, v skupini s placebom pa 0,3 %. V 8-tedenskem podaljšanem zdravljenju s 45 mg upadacitiniba niso opazili dodatnih oportunističnih okužb (izključujoč tuberkulozo in herpes zoster). V 52-tedenski študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, je bila pogostnost oportunistične okužbe (izključujoč tuberkulozo in herpes zoster) v skupini s 15 mg upadacitiniba 0,8 %, v skupini s 30 mg upadacitiniba 0,4 %, v skupini s placebom pa 0,8 %. Dolgoročni delež oportunističnih okužb (izključujoč tuberkulozo in herpes zoster) v skupini s 15 mg upadacitiniba je bil 0,6 dogodka na 100 bolnik-let, v skupini s 30 mg upadacitiniba pa 0,3 dogodka na 100 bolnik-let.

V 8-tedenskih študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost herpesa zoster v skupini s 45 mg upadacitiniba 0,6 %, v skupini s placebom pa 0 %. Pogostnost herpesa zoster je bila pri 16-tedenskemu zdravljenju s 45 mg upadacitiniba 3,9 %. V 52-tedenski študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, je bila pogostnost herpesa zoster v skupini s 15 mg upadacitiniba 4,4 %, v skupini s 30 mg upadacitiniba 4,0 %, v skupini s placebom pa 0 %. Dolgoročni delež herpesa zoster v skupini s 15 mg upadacitiniba je bil 5,7 dogodka na 100 bolnik-let, v skupini s 30 mg upadacitiniba pa 6,3 dogodka na 100 bolnik-let.

#### *Laboratorijske nepravilnosti*

V kliničnih študijah indukcije in vzdrževanja so bile laboratorijske spremembe zvišanja vrednosti ALT in/ali zvišanja vrednosti AST ( $\geq 3$ -kratnik ZMN), vrednosti CPK ( $> 5$ -kratnik ZMN) in nevtropenije (AŠN  $< 1 \times 10^9$  celic/l), povezane z zdravljenjem z upadacitinibom, na splošno podobne tistim, ki so jih opazili v kliničnih študijah revmatološke bolezni in atopijskega dermatitisa. Pri teh laboratorijskih parametrih so v povezavi z zdravljenjem s 15 mg in 30 mg upadacitiniba opazili od odmerka odvisne spremembe.

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, ki sta se izvajali do 8 tednov, je do zmanjšanja števila limfocitov pod  $0,5 \times 10^9$  celic/l pri vsaj eni meritvi prišlo pri 2,0 % bolnikov v skupini s 45 mg upadacitiniba in 0,8 % bolnikov v skupini s placebom. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, ki se je izvajala do 52 tednov, je do zmanjšanja števila limfocitov pod  $0,5 \times 10^9$  celic/l pri vsaj eni meritvi prišlo pri 1,6 % bolnikov v skupini s 15 mg upadacitiniba, pri 0,8 % bolnikov v skupini s 30 mg upadacitiniba in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom. V kliničnih študijah so zdravljenje prekinili, če se je AŠL zmanjšalo na  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l (glejte poglavje 4.2). Med zdravljenjem z upadacitinibom skozi čas niso opazili bistvenih povprečnih sprememb števila limfocitov.

Zvišanje parametrov lipidov so opazili v 8. tednu zdravljenja s 45 mg upadacitiniba, ti parametri pa so na splošno ostali stabilni pri dolgotrajnejšem zdravljenju s 15 mg in 30 mg upadacitiniba. Pri bolnikih v študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, z izhodiščnimi vrednostmi pod specificiranimi mejami so opazili naslednje pogostnosti premikov nad specificirane meje ob vsaj eni priložnosti med obdobjem 8 tednov (vključno z bolniki, ki so imeli le eno samo zvišano vrednost):

- celokupni holesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 49 % v skupini s 45 mg upadacitiniba in 11 % v skupini s placebom,
- holesterol LDL  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 27 % v skupini s 45 mg upadacitiniba in 9 % v skupini s placebom,
- holesterol HDL  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79 % v skupini s 45 mg upadacitiniba in 36 % v skupini s placebom,
- trigliceridi  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 6 % v skupini s 45 mg upadacitiniba in 4 % v skupini s placebom.

### Crohnova bolezen

Na splošno se je varnostni profil, ugotovljen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, zdravljenih z upadacitinibom, ujema z znanim varnostnim profilom upadacitiniba.

### *Resne okužbe*

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 12 tednih v skupini s 45 mg upadacitiniba oziroma v skupini s placebom 1,9 % oziroma 1,7 %. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 52 tednih v skupinah s 15 mg oziroma 30 mg upadacitiniba 3,2 % oziroma 5,7 % v primerjavi s 4,5 % v skupini s placebom. Dolgoročna pogostnost resnih okužb v skupinah s 15 mg oziroma 30 mg upadacitiniba pri bolnikih, ki so se odzvali na 45 mg upadacitiniba kot indukcijsko zdravljenje, je bila 5,1 oziroma 7,3 dogodka na 100 bolnikov-let. Resne okužbe, o katerih so v študijah indukcije in vzdrževanja najpogosteje poročali, so bile gastrointestinalne okužbe.

### *Gastrointestinalne perforacije*

Med s placebom nadzorovanim obdobjem v indukcijskih kliničnih študijah 3. faze so poročali o gastrointestinalni perforaciji pri 1 bolniku (0,1 %), zdravljenim s 45 mg upadacitiniba, in pri nobenem bolniku, ki je prejemal placebo v 12 tednih. Pri vseh bolnikih, zdravljenih s 45 mg upadacitiniba (n = 938) med študijami indukcije, so o gastrointestinalni perforaciji poročali pri 4 bolnikih (0,4 %).

V dolgotrajnem s placebom nadzorovanem obdobju so o gastrointestinalni perforaciji poročali pri 1 bolniku, zdravljenim s placebom (0,7 na 100 bolnikov-let), upadacitinibom 15 mg (0,4 na 100 bolnikov-let) in upadacitinibom 30 mg (0,4 na 100 bolnikov-let). Pri vseh bolnikih, zdravljenih z upadacitinibom 30 mg (n = 336) kot reševalnim zdravljenjem, so pri 3 bolnikih poročali o gastrointestinalni perforaciji (0,8 na 100 bolnikov-let) zaradi dolgotrajnega zdravljenja.

### *Laboratorijske nepravilnosti*

V kliničnih študijah indukcije in vzdrževanja so bile laboratorijske spremembe zvišane vrednosti ALT in/ali zvišane vrednosti AST ( $\geq 3 \times$  ULN), vrednosti CPK ( $> 5 \times$  ULN), nevtropenija (ANC  $< 1 \times 10^9$  celic/l) in spremembe lipidnih parametrov, povezanih z zdravljenjem z upadacitinibom, na splošno podobne tistim, ki so jih ugotavljali v kliničnih študijah revmatološke bolezni, atopijskega dermatitisa in ulceroznega kolitisa. Ugotovili so od odmerka odvisne spremembe teh laboratorijskih parametrov, povezane z zdravljenjem s 15 mg in 30 mg upadacitiniba.

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, ki so trajale do 12 tednov, se je število limfocitov zmanjšalo pod  $0,5 \times 10^9$  celic/l vsaj pri enem merjenju pri 2,2 % oziroma 2,0 % bolnikov v skupini s 45 mg upadacitiniba oziroma skupini s placebom. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, ki je trajala do 52 tednov, se je število limfocitov zmanjšalo pod  $0,5 \times 10^9$  celic/l vsaj pri enem merjenju pri 4,6 %, 5,2 % oziroma 1,8 % bolnikov v skupinah s 15 mg, 30 mg upadacitiniba oziroma placebom. V kliničnih študijah so zdravljenje prekinili, ko se je AŠL zmanjšalo na  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l (glejte

poglavje 4.2). Med zdravljenjem z upadacitinibom skozi čas niso opazili bistvenih povprečnih sprememb števila limfocitov.

V študijah indukcije, nadzorovanih s placebom, ki so trajale do 12 tednov, se je koncentracija hemoglobina zmanjšala pod 8 g/dl vsaj pri enem merjenju pri 2,7 % oziroma 1,4 % bolnikov v skupini s 45 mg upadacitiniba oziroma v skupini s placebom. V študiji vzdrževanja, nadzorovani s placebom, ki je trajala do 52 tednov, se je koncentracija hemoglobina zmanjšala pod 8 g/dl vsaj pri enem merjenju pri 1,4 %, 4,4 % oziroma 2,8 % bolnikov v skupinah s 15 mg, 30 mg upadacitiniba oziroma v skupini s placebom. V kliničnih študijah so zdravljenje prekinili, ko se je Hb znižal na < 8 g/dl (glejte poglavje 4.2). Med zdravljenjem z upadacitinibom skozi čas niso opazili bistvenih povprečnih sprememb koncentracije hemoglobina.

### Starejši

Glede na omejene podatke pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, starih 65 let in več, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov pri odmerku 30 mg upadacitiniba večja kot pri odmerku 15 mg.

Glede na omejene podatke pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, starih 65 let in več, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov pri odmerku 30 mg upadacitiniba večja kot pri vzdrževalnem zdravljenju z odmerkom 15 mg (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

V študijah 3. faze se je skupno zdravilo 343 mladostnikov z atopijskim dermatitisom, starih od 12 do 17 let, od katerih jih je 167 prejelo 15-mg odmerke. Varnostni profil za 15-mg odmerek upadacitiniba pri mladostnikih je bil podoben kot pri odraslih. Varnost in učinkovitost 30-mg odmerka pri mladostnikih se še vedno proučujeta.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so upadacitinib uporabili do odmerkov, ki so bili glede na dnevno AUC enakovredni uporabi 60 mg s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan. Neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi pri manjših odmerkih in specifičnih toksičnih učinkov niso ugotovili. Približno 90 % upadacitiniba v sistemskem obtoku se odstrani v 24 urah po uporabi (v okviru odmerkov, ovrednotenih v kliničnih študijah). V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika priporočljivo nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov. Bolniki, ki se jim pojavijo neželeni učinki, morajo biti deležni ustreznega zdravljenja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi. Oznaka ATC: L04AA44

### Mehanizem delovanja

Upadacitinib je selektiven in reverzibilen zaviralec Janusove kinaze (JAK). JAK so znotrajcelični encimi, ki prenašajo signale citokinov ali rastnih faktorjev, vključene v širok nabor celičnih procesov, vključno z

vnetnim odzivom, hematopoezo in imunskim nadzorom. Družina encimov JAK obsega štiri člane, JAK1, JAK2, JAK3 in TYK2, ki delujejo v parih, da fosforilirajo in aktivirajo transduktorje signalov in aktivatorje transkripcije (STAT – signal transducers and activators of transcription). Fosforilacija nato modulira izražanje genov in celično delovanje. JAK1 je pomembna pri vnetnih citokinskih signalih, JAK2 za dozorevanje eritrocitov, JAK3 pa ima vlogo pri imunskem nadzoru in delovanju limfocitov.

V človeških celičnih preizkusih upadacitinib prednostno in z večjo selektivno funkcionalnostjo zavira signaliziranje preko JAK1 ali JAK1/3 v primerjavi s citokinskimi receptorji, ki signalizirajo preko parov JAK2. Atopijski dermatitis spodbujajo vnetni citokini (vključno z IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 in IFN- $\gamma$ ), ki prenašajo signale po poti JAK1. Zaviranje JAK1 z upadacitinibom zmanjša signalizacijo številnih mediatorjev, ki spodbujajo znake in simptome atopijskega dermatitisa, kot so ekcematozne kožne lezije in pruritus. Vnetni citokini (primarno IL-6, IL-7, IL-15 in IFN $\gamma$ ) prenašajo signale po poti JAK1 in so vključeni v patologijo kronične vnetne črevesne bolezni. Zaviranje JAK1 z upadacitinibom modulira signalizacijo citokinov, odvisnih od encima JAK, ki povzroča vnetno breme ter znake in simptome kronične vnetne črevesne bolezni.

### Farmakodinamični učinki

*Zavrtje IL-6 je izzvalo fosforilacijo STAT3, zavrtje IL-7 pa fosforilacijo STAT5.*

Pri zdravih prostovoljcih je uporaba upadacitiniba (oblike s takojšnjim sproščanjem) povzročila odmerka in koncentracije odvisno zavrtje z IL-6 (JAK1/JAK2) izzvane fosforilacije STAT3 in z IL-7 (JAK1/JAK3) izzvane fosforilacije STAT5 v polni krvi. Največje zavrtje so opažali 1 uro po uporabi odmerka; zavrtje se je do konca odmernega intervala vrnilo skoraj na izhodiščno raven.

### *Limfociti*

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je bilo zdravljenje z upadacitinibom povezano z majhnim, prehodnim povečanjem povprečnega AŠL od izhodišča do 36. tedna; to povečanje se je med nadaljevanjem zdravljenja vrnilo na izhodiščno raven ali blizu nje.

### *hsCRP*

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je bilo zdravljenje z upadacitinibom povezano z znižanjem povprečne ravni hsCRP od izhodišča že po 1 tednu; znižanje se je med nadaljevanjem zdravljenja ohranilo.

### *Študija cepiva*

Vpliv upadacitiniba na humoralni odziv po dajanju inaktiviranega pnevmokoknega polisaharidnega konjugiranega cepiva (13-valentnega, adsorbiranega) so ocenili pri 111 bolnikih z revmatoidnim artritisom pri stabilnem zdravljenju s 15 mg (n = 87) ali 30 mg (n = 24) upadacitiniba. 97 % bolnikov (n = 108) je sočasno prejelo metotreksat. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z zadovoljivim humoralnim odzivom, opredeljenim kot  $\geq 2$ -kratno povečanje koncentracije protiteles od izhodišča do 4. tedna pri vsaj 6 od 12 pnevmokoknih antigenih (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F in 23F). Rezultati v 4. tednu so pokazali zadovoljiv humoralni odziv pri 67,5 % (95 % IZ: 57,4, 77,5) bolnikov, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba in 56,5 % (95 % IZ: 36,3, 76,8) bolnikov, zdravljenih s 30 mg upadacitiniba.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Revmatoidni artritis*

Učinkovitost in varnost 15 mg upadacitiniba enkrat na dan so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih študijah 3. faze pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim revmatoidnim

artritisom, ki so izpolnjevali klasifikacijska merila ACR/EULAR 2010 (glejte preglednico 4). Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari 18 let in več. Izhodiščno je bila zahtevana prisotnost vsaj 6 bolečih in 6 oteklih sklepov in znaki sistemskega vnetja na podlagi zvišanja hsCRP. Štiri študije so obsegale dolgoročno podaljšanje do 5 let, ena študija (SELECT-COMPARE) pa je obsegala dolgoročno podaljšanje do 10 let.

Primarna analiza vsake od teh študij je obsegala vse randomizirane preiskovance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek upadacitiniba ali placeba, in za kategorične opazovane dogodke je bila uporabljena imputacija podatkov bolnikov, ki se niso odzvali.

V študijah 3. faze je bila učinkovitost 15 mg upadacitiniba enkrat na dan na splošno podobna uspešnosti 30 mg upadacitiniba enkrat na dan.

#### Preglednica 4 Povzetek kliničnih preskušanj

Ime študije	Populacija (n)	Terapevtske skupine	Ključne mere izida
SELECT-EARLY	Še nezdravljeni z MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg upadacitiniba</li> <li>• 30 mg upadacitiniba</li> <li>• MTX</li> </ul> Monoterapija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: klinična remisija (DAS28-CRP) po 24 tednih</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Radiografsko napredovanje (mTSS)</li> <li>• Telesno delovanje (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg upadacitiniba</li> <li>• 30 mg upadacitiniba</li> <li>• MTX</li> </ul> Monoterapija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP) po 14 tednih</li> <li>• Klinična remisija (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Telesno delovanje (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Jutranja okorelost</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg upadacitiniba</li> <li>• 30 mg upadacitiniba</li> <li>• Placebo</li> </ul> Ob osnovnih csDMARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP) po 12 tednih</li> <li>• Klinična remisija (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR-20</li> <li>• Telesno delovanje (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni (CDAI)</li> <li>• Juranja okorelost</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>

Ime študije	Populacija (n)	Terapevtske skupine	Ključne mere izida
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 mg upadacitiniba</li> <li>Placebo</li> <li>40 mg adalimumaba</li> </ul> <p>Ob osnovnem MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primarni opazovani dogodek: klinična remisija (DAS28-CRP) po 12 tednih</li> <li>Nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP) v prim. z adalimumabom</li> <li>Radiografsko napredovanje (mTSS)</li> <li>Telesno delovanje (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Nizka aktivnost bolezni (CDAI)</li> <li>Jutranja okorelost</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 mg upadacitiniba</li> <li>30 mg upadacitiniba</li> <li>Placebo</li> </ul> <p>Ob osnovnih csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primarni opazovani dogodek: nizka aktivnost bolezni (DAS28-CRP) po 12 tednih</li> <li>ACR20</li> <li>Telesno delovanje (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>

Okrajšave: ACR20 (ali 50) = izboljšanje za  $\geq 20\%$  (ali  $\geq 50\%$ ) po American College of Rheumatology; bDMARD = biološki imunomodulirajoči antirevmatik (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug), CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = ocena aktivnosti bolezni v 28 sklepah (Disease Activity Score 28 joints), mTSS = modificirana celotna Sharpova ocena, csDMARD = konvencionalni sintezni imunomodulirajoči antirevmatik (conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug), HAQ-DI = indeks Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SF-36 PCS = ocena telesne komponente vprašalnika SF-36 (Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary), CDAI = indeks klinične aktivnosti bolezni (Clinical Disease Activity Index), FACIT-F = ocena utrujenosti (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score), IR = neustrezno odziven (inadequate responder), MTX = metotreksat, n = število randomiziranih.

<sup>a</sup> Bolniki še niso prejeli MTX, ali niso prejeli več kot 3 tedenskih odmerkov MTX.

<sup>b</sup> Bolniki so se neustrezno odzvali na MTX.

<sup>c</sup> Bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na csDMARD; bolniki, predhodno izpostavljeni največ enemu bDMARD, so bili primerni (do 20 % celotnega števila bolnikov), če so bili ali izpostavljeni krajši čas (< 3 mesece) ali so morali bDMARD prenehati uporabljati zaradi neprenašanja.

<sup>d</sup> Bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na MTX; bolniki, predhodno izpostavljeni največ enemu bDMARD (razen adalimumaba), so bili primerni (do 20 % celotnega števila bolnikov v študiji), če so bili ali izpostavljeni krajši čas (< 3 mesece) ali so morali bDMARD prenehati uporabljati zaradi neprenašanja.

<sup>e</sup> Bolniki, ki so se na vsaj eno bDMARD odzvali neustrezno ali ga niso prenesli.

### Klinični odziv

#### *Remisija in nizka aktivnost bolezni*

V študijah je nizko aktivnost bolezni ( $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ ) in klinično remisijo ( $\text{DAS28-CRP} < 2,6$ ) dosegel značilno večji delež bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, kot bolnikov, ki so prejeli placebo, MTX ali adalimumab (preglednica 5). Po 12 tednih so bile dosežene značilno višje stopnje nizke aktivnosti bolezni kot z adalimumabom v SELECT-COMPARE. V celoti sta bila tako delež nizke aktivnosti kot delež klinične remisije med populacijami dosledna tako z MTX kot brez njega. Po 3 letih je 297/651 (45,6 %) in 111/327 (33,9 %) bolnikov ostalo na prvotno randomiziranem zdravljenju s 15 mg upadacitiniba oziroma z adalimumabom v SELECT-COMPARE ter 216/317 (68,1 %) in 149/315 (47,3

%) bolnikov je ostalo na prvotno randomiziranem zdravljenju s 15 mg upadacitiniba ali monoterapijo z MTX v SELECT-EARLY. Med bolniki, ki so ostali na prvotno dodeljenem zdravljenju, sta se nizka aktivnost boleznin in klinična remisija ohranila 3 leta.

### Odziv ACR

V vseh študijah je odzive ACR20, ACR50 in ACR70 po 12 tednih doseglo več bolnikov, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, kot bolnikov, ki so prejeli placebo, MTX ali adalimumab (preglednica 5). Čas do pojava učinkovitosti je bil pri vseh merah hiter in večji odzivi so bili za ACR20 opazni že 1. teden. Opazali so trajne deleže odziva (z MTX ali brez njega) in odzivi ACR20/50/70 so se ohranili do konca 3 let med bolniki, ki so ostali na prvotno dodeljenem zdravljenju.

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba samega ali v kombinaciji s csDMARD je doseglo izboljšanja posameznih elementov ACR, vključno s številom bolečin in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo globalno oceno, HAQ-DI, oceno bolečin in hsCRP.

### Preglednica 5 Odziv in remisija

Študija	SELECT EARLY Še nezdravljeni z 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
Teden											
<b>LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% bolnikov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt; 2,6 (% bolnikov)</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 (% bolnikov)</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 (% bolnikov)</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 (% bolnikov)</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		



Študija	SELECT EARLY Še nezdravljeni z MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR		SELECT BEYOND bDMARD-IR		
	CDAI ≤ 10 (% bolnikov)										
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>i</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		

Okrajšave: ACR20 (ali 50 ali 70) = izboljšanje za ≥ 20 % (ali ≥ 50 % ali ≥ 70 %) po American College of Rheumatology, ADA = adalimumab, CDAI = indeks klinične aktivnosti bolezni (Clinical Disease Activity Index), CR = klinična remisija, CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = ocena aktivnosti bolezni v 28 sklepih (Disease Activity Score 28 joints), IR = neustrezno odziven (inadequate responder), LDA = nizka aktivnost bolezni (Low Disease Activity), MTX = metotreksat, PBO = placebo, UPA = upadacitinib.

<sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND  
<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY  
<sup>c</sup> SELECT-EARLY  
<sup>d</sup> SELECT-COMPARE  
<sup>e</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost  $p \leq 0,001$  za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.  
<sup>f</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost  $p \leq 0,01$  za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.  
<sup>g</sup> Nominalna  $p \leq 0,001$  za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.  
<sup>h</sup> Nominalna  $p \leq 0,001$  za primerjavo upadacitiniba in adalimumaba.  
<sup>i</sup> Nominalna  $p \leq 0,01$  za primerjavo upadacitiniba in adalimumaba.  
<sup>j</sup> Nominalna  $p \leq 0,05$  za primerjavo upadacitiniba in adalimumaba.  
<sup>k</sup> Nominalna  $p \leq 0,01$  za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.  
<sup>l</sup> Nominalna  $p \leq 0,05$  za primerjavo upadacitiniba z MTX.

Opomba: Podatki v 48. tednu so pridobljeni iz analize niza celotne analize (FAS = Full Analysis set) z randomizirano skupino z uporabo imputacije podatkov bolnikov, ki se niso odzvali

### Radiografski odziv

Zavrtje napredovanja strukturne prizadetosti sklepov so v SELECT-EARLY in SELECT-COMPARE ocenjevali z modificirano celotno Sharpovo oceno (mTSS) in njenimi elementi, oceno erozij in oceno zožitve sklepne špranje po 24/26 tednih in 48 tednih.

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba je doseglo značilno večje zavrtje napredovanja strukturne prizadetosti sklepov kot placebo v kombinaciji z MTX v SELECT-COMPARE in kot monoterapija v primerjavi z MTX v SELECT-EARLY (preglednica 6). Analize rezultatov erozij in zožitve sklepnih špranj so bile konsistentne s splošnimi rezultati. Delež bolnikov brez radiografskega napredovanja (sprememba mTSS ≤ 0) je bil s 15 mg upadacitiniba v obeh študijah značilno večji. Zaviranje napredovanja strukturne poškodbe sklepov se je v obeh študijah pri bolnikih, ki so ostali na prvotno dodeljenem zdravljenju s 15 mg upadacitiniba, ohranilo do konca 96. tedna (na podlagi razpoložljivih rezultatov pri 327 bolnikih v SELECT-COMPARE in 238 bolnikih v SELECT-EARLY).

## Preglednica 6 Radiografske spremembe

Študija	SELECT EARLY Še nezdravljeni z MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modificirana celotna Sharpova ocena, povprečna sprememba od izhodišča</b>					
24. teden <sup>b/26<sup>c</sup></sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>g</sup>	0,1
48. teden	1,0	0,03 <sup>e</sup>	1,7	0,3 <sup>e</sup>	0,4
<b>Delež bolnikov brez radiografskega napredovanja<sup>d</sup></b>					
24. teden <sup>b/26<sup>c</sup></sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
48. teden	74,3	89,9 <sup>e</sup>	74,1	86,4 <sup>e</sup>	87,9
Okrajšave: ADA = adalimumab, IR = neustrezno odziven (inadequate responder), MTX = metotreksat, PBO = placebo, UPA= upadacitinib.					
<sup>a</sup> Vsi podatki za placebo 48. teden so dobljeni z linearno ekstrapolacijo.					
<sup>b</sup> SELECT-EARLY					
<sup>c</sup> SELECT-COMPARE					
<sup>d</sup> Brez napredovanja je opredeljeno kot sprememba mTSS ≤ 0.					
<sup>e</sup> Nominalna p ≤ 0,001 za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.					
<sup>f</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost p ≤ 0,01 za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.					
<sup>g</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost p ≤ 0,001 za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX.					

### Odziv telesnega delovanja in zdravstveni izidi

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba samega ali v kombinaciji s csDMARD je doseglo značilno večje izboljšanje telesnega delovanja, merjeno s HAQ-DI, kot vsa primerjalna zdravila (glejte preglednico 7). Izboljšanje HAQ-DI se je ohranilo do konca 3 let pri bolnikih, ki so ostali na prvotno dodeljenem zdravljenju s 15 mg upadacitiniba, na podlagi razpoložljivih rezultatov iz SELECT-COMPARE in SELECT-EARLY.

## Preglednica 7 Povprečna sprememba HAQ-DI od izhodišča<sup>a,b</sup>

Študija	SELECT EARLY Še nezdravljeni z MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Terapevtska skupina											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Izhodiščna ocena, povprečje	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Teden 12 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,h</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Teden 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		
Okrajšave: ADA = adalimumab, HAQ-DI = indeks Health Assessment Questionnaire-Disability Index, IR = neustrezno odziven (inadequate responder), MTX = metotreksat, PBO = placebo, UPA = upadacitinib.											
<sup>a</sup> Prikazani podatki so povprečja.											
<sup>b</sup> Indeks Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0 = najboljše, 3 = najslabše; 20 vprašanj, 8 kategorij: oblačenje in negovanje, vstajanje, hranjenje, hoja, higiena, doseg, oprijem in dejavnosti.											
<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											

Študija	SELECT EARLY Še nezdravljeni z MTX	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
<sup>g</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost $p \leq 0,001$ za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX. <sup>h</sup> Nominalna $p \leq 0,001$ za primerjavo upadacitiniba s placebom ali MTX. <sup>i</sup> Nominalna $p \leq 0,01$ za primerjavo upadacitiniba in adalimumaba.					

V študijah SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT in SELECT-COMPARE je zdravljenje s 15 mg upadacitiniba doseglo značilno večje izboljšanje povprečnega trajanja jutranje okorelosti sklepov kot placebo ali MTX.

V kliničnih študijah so bolniki, zdravljeni z upadacitinibom, poročali o značilnih izboljšanjih kakovosti življenja po navedbi bolnika, merjeni z oceno telesnega elementa vprašalnika SF-36 (Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in MTX. Poleg tega so bolniki, zdravljeni z upadacitinibom, poročali o značilnih izboljšanjih glede utrujenosti, merjeni z oceno FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

### *Psoriatični artritis*

Učinkovitost in varnost upadacitiniba v odmerku 15 mg enkrat na dan so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih, s placebom kontroliranih študijah faze 3 pri bolnikih, starih 18 let ali več, z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom. Vsi bolniki so imeli najmanj 6 mesecev aktiven psoriatični artritis, ugotovljen na osnovi razvrstitvenih meril za psoriatični artritis CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), najmanj 3 boleče sklepe in najmanj 3 otekle sklepe ter aktivno psoriaro v plakih ali anamnezo psoriaro v plakih. V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli odziv ACR20.

SELECT-PsA 1 je bilo 24-tedensko preskušanje s 1705 bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na najmanj en nebiološki DMARD ali le-tega niso prenašali. Ob izhodišču je 1393 (82 %) bolnikov sočasno prejelo najmanj en nebiološki DMARD, 1084 (64 %) bolnikov je sočasno prejelo samo MTX, 311 (18 %) bolnikov se je zdravilo z monoterapijo. Bolniki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg ali 30 mg enkrat na dan, adalimumab ali placebo. V 24. tednu so vsi bolniki, ki so bili randomizirani v krak s placebom, na slepo prešli na zdravljenje z upadacitinibom v odmerku 15 mg ali 30 mg enkrat na dan. Preskušanje SELECT-PsA 1 je obsegalo dolgoročno podaljšanje do 5 let.

SELECT-PsA 2 je bilo 24-tedensko preskušanje s 642 bolniki, ki se niso ustrezno odzvali na najmanj en biološki DMARD ali le-tega niso prenašali. Ob izhodišču je 296 (46 %) bolnikov sočasno prejelo najmanj en nebiološki DMARD, 222 (35 %) bolnikov je sočasno prejelo samo MTX, 345 (54 %) bolnikov se je zdravilo z monoterapijo. Bolniki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg ali 30 mg enkrat na dan ali placebo. V 24. tednu so vsi bolniki, ki so bili randomizirani v krak s placebom, na slepo prešli na zdravljenje z upadacitinibom v odmerku 15 mg ali 30 mg enkrat na dan. Preskušanje SELECT-PsA 2 je obsegalo dolgoročno podaljšanje do 3 let.

### *Klinični odziv*

V obeh študijah je v primerjavi s placebom dosegel odziv ACR20 v 12. tednu statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba (preglednica 8). Čas do pojava učinkovitosti je bil pri vseh meritvah hiter in večji odzivi so bili za ACR20 opazni že 2. teden.

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba je v primerjavi s placebom povzročilo izboljšanja posameznih elementov ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo globalno oceno, HAQ-DI, oceno bolečin in hsCRP.

V študiji SELECT-PsA 1 so z zdravljenjem s 15 mg upadacitiniba dosegli neinferiornost v primerjavi z adalimumabom pri deležu bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli odziv ACR20; superiornosti glede na adalimumab ni bilo mogoče potrditi.

V obeh študijah so opazali konsistentne odzive pri samostojnem zdravljenju ali pri kombinaciji z metotreksatom, tako pri primarnih kot pri ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih.

Učinkovitost 15 mg upadacitiniba so dokazali ne glede na vrednotene podskupine, vključno s tistimi na osnovi izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM), izhodiščne vrednosti hsCRP in števila predhodnih nebioloških DMARD ( $\leq 1$  ali  $>1$ ).

**Preglednica 8 Klinični odziv v študijah SELECT-PsA 1 in SELECT-PsA 2**

Študija	SELECT-PsA 1 nebiološki 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, % bolnikov (95 % IZ)</b>					
12. teden	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Razlika od placeba (95 % IZ)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24; 42) <sup>d,e</sup>	
24. teden	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56. teden		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
<b>ACR50, % bolnikov (95 % IZ)</b>					
12. teden	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24. teden	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56. teden		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
<b>ACR70, % bolnikov (95 % IZ)</b>					
12. teden	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24. teden	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56. teden		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
<b>MDA, % bolnikov (95 % IZ)</b>					
12. teden	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24. teden	12 (9; 15)	37 (32; 41) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
56. teden		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Izginotje entezitisa (LEI = 0), % bolnikov (95 % IZ)<sup>a</sup></b>					
12. teden	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24. teden	32 (27; 39)	54 (48; 60) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56. teden		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
<b>Izginotje daktilitisa (LDI = 0), % bolnikov (95 % IZ)<sup>b</sup></b>					
12. teden	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24. teden	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56. teden		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
<b>PASI75, % bolnikov (95 % IZ)<sup>c</sup></b>					
16. teden	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
24. teden	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56. teden		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)

Študija	SELECT-PsA 1 nebiološki DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
<b>PASI90, % bolnikov (95 % IZ)<sup>c</sup></b>					
16. teden	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
24. teden	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56. teden		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Kratice: ACR20 (ali 50 ali 70) = <math>\geq 20\%</math> (ali <math>\geq 50\%</math> ali <math>\geq 70\%</math>) izboljšanje po merilih Ameriškega združenja za revmatologijo (American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; bDMARD = biološki imunomodilirajoči antirevmatik (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug); IR = neustrezno odziven (inadequate responder); MDA = minimalna aktivnost bolezni (minimal disease activity); PASI75 (ali 90) = <math>\geq 75\%</math> (ali <math>\geq 90\%</math>) izboljšanje glede na indeks površine in izrazitosti psoriaze (Psoriasis Area and Severity Index); PBO = placebo; UPA = upadacitinib.</p> <p>Bolnike, ki so prekinili randomizirano zdravljenje ali so imeli manjkajoče podatke v ocenjevalnem tednu, so v analizah obravnavali kot neodzivne. Pri ocenah MDA, izginotja entezitisa in izginotja daktilitisa v 24. oziroma 56. tednu so udeležence, ki so v 16. tednu prejeli reševalno zdravilo, v analizah obravnavali kot neodzivne.</p> <p><sup>a</sup> Pri bolnikih z entezitisom ob izhodišču (n = 241, 270 oziroma 265 za SELECT-PsA 1 in n = 144 oziroma 133 za SELECT-PsA 2).</p> <p><sup>b</sup> Pri bolnikih z daktilitisom ob izhodišču (n = 126, 136 oziroma 127 za SELECT-PsA 1 in n = 64 oziroma 55 za SELECT-PsA 2).</p> <p><sup>c</sup> Pri bolnikih s psoriazo, ki zajema <math>\geq 3\%</math> telesne površine (BSA-body surface area) ob izhodišču (n = 211, 214 oziroma 211 za SELECT-PsA 1 in n = 131 oziroma 130 za SELECT-PsA 2).</p> <p><sup>d</sup> primarni opazovani dogodek</p> <p><sup>e</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost <math>p \leq 0,001</math> za primerjavo upadacitiniba s placebom.</p> <p><sup>f</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost <math>p \leq 0,001</math> za primerjavo upadacitiniba z adalimumabom (testiranje neinferiornosti).</p>					

### Radiografski odziv

V študiji SELECT-PsA 1 so radiografsko ocenili zaviranje napredovanja strukturne prizadetosti in ga izrazili kot spremembe od izhodiščnih vrednosti modificirane celotne Sharpove ocene (mTSS) in njenih elementov, ocene erozij in ocene zožitve sklepnih špranj v 24. tednu.

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba je povzročilo statistično značilno večje zaviranje napredovanja strukturne prizadetosti sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu (preglednica 9). Ocene erozij in zožitve sklepnih špranj so bile konsistentne s splošnimi rezultati. Delež bolnikov brez radiografskega napredovanja (sprememba mTSS  $\leq 0,5$ ) je bil v 24. tednu večji pri zdravljenju s 15 mg upadacitiniba v primerjavi s placebom.

### Preglednica 9 Radiografske spremembe v študiji SELECT-PsA 1

Terapevtska skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modificirana celotna Sharpova ocena, povprečna sprememba glede na izhodišče (95 % IZ)</b>			
24. teden	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
56. teden <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Delež bolnikov brez radiografskega napredovanja<sup>b</sup>, % (95 % IZ)</b>			
24. teden	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. teden <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Kratice: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> Vsi podatki za placebo v 56. tednu so dobljeni z linearno ekstrapolacijo.			
<sup>b</sup> Brez napredovanja je opredeljeno kot sprememba mTSS $\leq 0,5$ .			

Terapevtska skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
° Za večkratna testiranja korigirana vrednost $p \leq 0,001$ za primerjavo upadacitiniba s placebom.			

### *Odziv telesnega delovanja in zdravstveni izidi*

V študiji SELECT-PsA 1 se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 12. tednu glede na izhodišče pokazalo statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjenega z indeksom HAQ-DI (-0,42 [95 % IZ: -0,47; -0,37]) v primerjavi s placebom (-0,14 [95 % IZ: -0,18; -0,09]); izboljšanje pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bilo -0,34 (95 % IZ: -0,38; -0,29). V študiji SELECT-PsA 2 se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 12. tednu glede na izhodišče pokazalo statistično značilno izboljšanje indeksa HAQ-DI (-0,30 [95 % IZ: -0,37; -0,24]) v primerjavi s placebom (-0,10 [95 % IZ: -0,16; -0,03]). Izboljšanje telesnega delovanja se je v obeh študijah ohranilo preko 56. tedna.

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenili z vprašalnikom SF-36v2. Bolniki, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, so v obeh študijah v 12. tednu glede na izhodišče dosegli statistično značilno večje izboljšanje ocene telesne komponente v primerjavi s placebom. Izboljšanje glede na izhodišče se je v obeh študijah ohranilo preko 56. tedna.

Bolniki, ki so prejeli 15 mg upadacitiniba, so v obeh študijah v 12. tednu glede na izhodišče dosegli statistično značilno izboljšanje utrujenosti, merjene z oceno FACIT-F, v primerjavi s placebom. Izboljšanje glede na izhodišče se je v obeh študijah ohranilo preko 56. tedna.

Ob izhodišču so poročali o psoriatičnem spondilitisu pri 31 % bolnikov v študiji SELECT-PsA 1 in 34 % bolnikov v študiji SELECT-PsA 2. Pri bolnikih s psoriatičnim spondilitisom, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, se je v 24. tednu glede na izhodišče pokazalo izboljšanje ocene bathskega indeksa aktivnosti boleznin za ankilozirajoči spondilitis (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) v primerjavi s placebom. Izboljšanje glede na izhodišče se je v obeh študijah ohranilo preko 56. tedna.

### *Aksialni spondiloartritis*

#### *Neradiografski aksialni spondiloartritis*

Učinkovitost in varnost upadacitiniba v odmerku 15 mg enkrat na dan so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih z aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom, starih 18 let ali več. Študija SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) je vsebovala 52-tedensko s placebom nadzorovano preskušanje, s 314 bolniki z aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom, ki se niso ustrezno odzvali na najmanj dve NSAID ali le-teh niso prenašali ali so bili NSAID pri njih kontraindicirani. Bolniki so morali imeti objektivne znake vnetja, kar je pokazala povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) (opredeljena kot vrednost, višja od zgornje normalne meje) in/ali sakroilitis pri slikanju z magnetno resonanco (MR), in niso imeli dokončne radiografske evidence za strukturno poškodbo sakroiliakalnih sklepov. Na obisku za presejanje in obisku za določanje izhodiščnih vrednosti so imeli bolniki aktivno bolezen, opredeljeno z bathskim indeksom aktivnosti boleznin za ankilozirajoči spondilitis (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index),  $\geq 4$  in vrednosti bolnikove ocene skupne bolečine v hrbtu  $\geq 4$  po numerični ocenjevalni lestvici (NRS – Numerical Rating Scale) od 0 do 10. Ob izhodišču so imeli bolniki simptome neradiografskega aksialnega spondiloartritisa povprečno 9,1 leta, 29,1 % bolnikov pa se je hkrati zdravilo s konvencionalnim sinteznim imunomodulirajočim antirevmatikom (csDMARD – conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug). 32,9 % bolnikov se ni ustrezno odzvalo na zdravljenje z biološkim imunomodulirajočim antirevmatikom (bDMARD – biologic disease-modifying anti-rheumatic drug) oziroma ga niso prenašali. Bolniki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg enkrat na dan ali placebo. V 52. tednu so vsi bolniki, ki so bili randomizirani v krak s placebom, prešli na zdravljenje z upadacitinibom v odmerku 15 mg enkrat

na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS40 po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of SpondyloArthritis international Society) v 14. tednu. Študija je obsegala dolgoročno podaljšanje do 2 let. Do zdaj so na voljo in predstavljeni le podatki o učinkovitosti do 14. tedna.

### Klinični odziv

V študiji SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) je v primerjavi s placebom odziv ASAS40 v 14. tednu dosegel značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba (preglednica 10). Številaska razlika med skupinama zdravljenja je bila opažena v vseh časovnih točkah od 2. do 14. tedna.

Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba je v primerjavi s placebom v 14. tednu povzročilo izboljšanja posameznih elementov meril ASAS (bolnikova globalna ocena aktivnosti bolezni, ocena skupne bolečine v hrbtu, vnetje in funkcija) in drugih meril aktivnosti bolezni, vključno s hsCRP.

Učinkovitost 15 mg upadacitiniba so dokazali v več podskupinah, vključno s tistimi na osnovi spola, izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM), trajanja simptomov neradiografskega aksialnega spondiloartritisa, izhodiščnega hsCRP, sakroiliitisa pri slikanju z MR in predhodne uporabe zdravljenja z bDMARD.

### **Preglednica 10. Klinični odziv v študiji SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)**

Terapevtska skupina	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % bolnikov (95 % IZ)<sup>a</sup></b>		
14. teden	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Razlika od placeba (95 % IZ)	22,2 (12,1; 32,3) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, % bolnikov (95 % IZ)<sup>a</sup></b>		
14. teden	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>
<b>Delna remisija po ASAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>		
14. teden	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % bolnikov (95 % IZ)</b>		
14. teden	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
<b>Sprememba ASDAS-CRP glede na izhodišče (95 % IZ)</b>		
14. teden	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup>
<b>Neaktivna bolezen po ASDAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>		
14. teden	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) <sup>c</sup>
<b>Nizka aktivnost bolezni po ASDAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>		
14. teden	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>

Kratice: ASAS20 (ali ASAS40) = izboljšanje za  $\geq 20\%$  (ali  $\geq 40\%$ ) po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa; ASDAS-CRP = C-reaktivni protein po oceni aktivnosti bolezni za ankilozirajoči spondilitis; BASDAI = bathski indeks aktivnosti bolezni za ankilozirajoči spondilitis; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Odziv ASAS20 (ASAS40) je opredeljen kot izboljšanje za  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) in absolutno izboljšanje glede na izhodišče za  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) enoto(i) (razpon od 0 do 10) v  $\geq 3$  domenah od 4 (bolnikova globalna ocena, skupna bolečina v hrbtu, funkcija in vnetje) ter odsotnost poslabšanja v morebitni preostali domeni (opredeljeno kot poslabšanje za  $\geq 20\%$  in  $\geq 1$  enoto pri ASAS20 oziroma poslabšanje za  $> 0$  enot pri ASAS40).

<sup>b</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost  $p \leq 0,001$  za primerjavo upadacitiniba s placebom

<sup>c</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost  $p \leq 0,01$  za primerjavo upadacitiniba s placebom

Rezultati za binarne opazovane dogodke temeljijo na analizi z imputacijo neodzivnih udeležencev skupaj z večkratno imputacijo. Rezultati za zvezne opazovane dogodke temeljijo na spremembi povprečja najmanjših kvadratov glede na izhodišče z uporabo mešanih modelov za analizo za ponovljene meritve.

### *Odziv telesnega delovanja in zdravstveni izidi*

Pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, se je v 14. tednu glede na izhodišče pokazalo značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjenega po BASFI, v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, se je v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje ocen skupne bolečine v hrbtu in skupne bolečine v hrbtu ponoči v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, se je v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, kot se je izmerila z vprašalnikom ASQoL, in splošnega zdravja, kot se je izmerilo z indeksom zdravja ASAS, v primerjavi s placebom.

### *Objektivno merilo vnetja*

Znake vnetja so ocenjevali s pomočjo slikanja z magnetno resonanco (MR) in izrazili kot spremembo ocene SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) za sakroiliakalne sklepe glede na izhodišče. V 14. tednu so pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, opazili značilno izboljšanje znakov vnetja v sakroiliakalnih sklepih v primerjavi s placebom.

### *Ankilozirajoči spondilitis (AS, radiografski aksialni spondiloarthritis)*

Učinkovitost in varnost upadacitiniba v odmerku 15 mg enkrat na dan so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih, starih 18 let ali več, z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, opredeljenim na osnovi vrednosti bathskega indeksa aktivnosti bolezni za ankilozirajoči spondilitis (BASDAI)  $\geq 4$  in vrednosti bolnikove ocene skupne bolečine v hrbtu  $\geq 4$ . Obe študiji sta obsegali dolgoročno podaljšanje do 2 let.

SELECT-AXIS 1 je bilo 14-tedensko s placebom nadzorovano preskušanje na 187 bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, ki se niso ustrezno odzvali na najmanj dve NSAID ali le-teh niso prenašali ali so imeli kontraindikacije za NSAID, poleg tega pa predhodno niso bili izpostavljeni biološkimi DMARD. Ob izhodišču so imeli bolniki simptome ankilozirajočega spondilitisa v povprečju 14,4 let in približno 16 % bolnikov se je sočasno zdravilo s csDMARD. Bolniki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg enkrat na dan ali placebo. V 14. tednu so vsi bolniki, ki so bili randomizirani v krak s placebom, prešli na zdravljenje z upadacitinibom v odmerku 15 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS40 po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of SpondyloArthritis international Society) v 14. tednu.

Študija SELECT-AXIS 2 (AS) je bilo 14-tedensko s placebom nadzorovano preskušanje na 420 bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, ki so bili predhodno izpostavljeni zdravilom bDMARD (pri 77,4 % ni bilo učinkovitosti za zaviralec TNF ali zaviralec interleukina-17 (IL-17i); 30,2 % jih ni prenašalo teh zdravil; 12,9 % jih je bilo predhodno izpostavljenih, s čimer se ni zmanjšala učinkovitost za dve zdravili bDMARD). Ob izhodišču so imeli bolniki simptome ankilozirajoči spondilitisa povprečno 12,8 leta, približno 31 % bolnikov pa se je hkrati zdravilo z zdravilom csDMARD. Bolniki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg enkrat na dan ali placebo. V 14. tednu so vsi bolniki, ki so bili randomizirani v krak s placebom, prešli na zdravljenje z upadacitinibom v odmerku 15 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS40 po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa v 14. tednu.

### *Klinični odziv*

V obeh študijah je v primerjavi s placebom dosegel odziv ASAS40 v 14. tednu značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba (preglednica 11). Merljiva razlika med skupinama zdravljenja je bila opazna od 2. tedna v študiji SELECT-AXIS 1 in od 4. tedna v študiji SELECT-AXIS 2 (AS) za ASAS40.



Zdravljenje s 15 mg upadacitiniba je v primerjavi s placebom v 14. tednu povzročilo izboljšanja posameznih elementov meril ASAS (bolnikova globalna ocena aktivnosti bolezni, ocena skupne bolečine v hrbtu, vnetje in funkcija) in drugih meril aktivnosti bolezni, vključno s hsCRP.

Učinkovitost 15 mg upadacitiniba so dokazali ne glede na vrednotene podskupine, vključno s tistimi na osnovi spola, izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM), trajanja simptomov AS, izhodiščnega hsCRP in predhodne uporabe zdravljenja z bDMARD.

### Preglednica 11 Klinični odziv

Študija	SELECT-AXIS 1 še nezdravljeni z bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Terapevtska skupina				
N	94	93	209	211
<b>ASAS40, % bolnikov (95 % IZ)<sup>a,b</sup></b>				
14. teden	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Razlika od placeba (95 % IZ)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>c</sup>		26,4 (17,9; 34,9) <sup>c</sup>	
<b>ASAS20, % bolnikov (95 % IZ)<sup>a</sup></b>				
14. teden	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>c</sup>	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) <sup>c</sup>
<b>Delna remisija po ASAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>				
14. teden	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % bolnikov (95 % IZ)</b>				
14. teden	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) <sup>c</sup>
<b>Sprememba ASDAS-CRP glede na izhodišče (95 % IZ)</b>				
14. teden	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) <sup>c</sup>	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) <sup>c</sup>
<b>Neaktivna bolezen po ASDAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>				
14. teden	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>c</sup>	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) <sup>c</sup>
<b>Nizka aktivnost bolezni po ASDAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>				
14. teden	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup>	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) <sup>c</sup>
<b>Veliko izboljšanje po ASDAS, % bolnikov (95 % IZ)</b>				
14. teden	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) <sup>e</sup>
<p><sup>a</sup> Odziv ASAS20 (ASAS40) je opredeljen kot <math>\geq 20</math> % (<math>\geq 40</math> %) izboljšanje in absolutno izboljšanje glede na izhodišče za <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) enoto(i) (razpon od 0 do 10) v <math>\geq 3</math> domenah od 4 (bolnikova globalna ocena, skupna bolečina v hrbtu, funkcija in vnetje) ter odsotnost poslabšanja v morebitni preostali domeni (opredeljeno kot poslabšanje za <math>\geq 20</math> % in <math>\geq 1</math> enoto pri ASAS20 oziroma poslabšanje za <math>&gt; 0</math> enot pri ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> primarni opazovani dogodek</p> <p><sup>c</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost <math>p \leq 0,001</math> za primerjavo upadacitiniba s placebom.</p> <p><sup>d</sup> Za večkratna testiranja korigirana vrednost <math>p \leq 0,01</math> za primerjavo upadacitiniba s placebom.</p> <p><sup>e</sup> Primerjava brez korekcije za večkratna testiranja.</p> <p><sup>f</sup> <i>Post-hoc</i> analiza za študijo SELECT-AXIS 1, brez korekcije za večkratna testiranja.</p> <p>Rezultati v 14. tednu za binarne opazovane dogodke temeljijo na analizi z imputacijo neodzivnih udeležencev (SELECT-AXIS 1) in na analizi z imputacijo neodzivnih udeležencev skupaj z večkratno imputacijo (SELECT-AXIS 2 (AS)). Rezultati v 14. tednu za zvezne opazovane dogodke temeljijo na spremembi povprečja najmanjših kvadratov glede na izhodišče z uporabo mešanih modelov za analizo za ponovljene meritve.</p>				

V študiji SELECT-AXIS 1 se je učinkovitost vzdrževala 2 leti, kot se je ocenilo s končnimi točkami, predstavljenimi v preglednici 11.

#### *Odziv telesnega delovanja in zdravstveni izidi*

V obeh študijah se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 14. tednu glede na izhodišče pokazalo statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjenega po BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), v primerjavi s placebom. V študiji SELECT-AXIS 1 se je izboljšanje po BASFI vzdrževalo 2 leti.

V študiji SELECT-AXIS 2 (AS) se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje ocen skupne bolečine v hrbtu in skupne bolečine v hrbtu ponoči v primerjavi s placebom.

V študiji SELECT-AXIS 2 (AS) se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, kot se je izmerila z vprašalnikom ASQoL, in splošnega zdravja, izmerjeno z indeksom zdravja ASAS, v primerjavi s placebom.

#### *Entezitis*

V študiji SELECT-AXIS 2 (AS) se je pri bolnikih z obstoječim entezitisom (n = 310), zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje entezitisa v primerjavi s placebom, ki je bilo glede na spremembo od izhodišča izmerjeno po maastrichtski oceni entezitisa pri ankilozirajočem spondilitisu (MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

#### *Gibljivost hrbtenice*

V študiji SELECT-AXIS 2 (AS) se je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, v 14. tednu pokazalo značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice v primerjavi s placebom, ki je bilo glede na spremembo od izhodišča izmerjeno po bathskem indeksu meritev pri ankilozirajočem spondilitisu (BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

#### *Objektivno merilo vnetja*

Znake vnetja so ocenjevali s pomočjo slikanja z magnetno resonanco (MR) in izrazili kot spremembo ocene SPARCC za hrbtenico glede na izhodišče. V obeh študijah so v 14. tednu pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba, opazili značilno izboljšanje znakov vnetja v hrbtenici v primerjavi s placebom. V študiji SELECT-AXIS 1 se je izboljšanje vnetja, ocenjeno s slikanjem z MR, vzdrževalo 2 leti.

#### *Atopijski dermatitis*

Učinkovitost in varnost 15 mg oz. 30 mg upadacitiniba enkrat na dan so ocenili v treh randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih študijah 3. faze (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 in AD UP) pri skupno 2584 bolnikih (starih 12 let in več). Upadacitinib so ovrednotili pri 344 mladostnikih in 2240 odraslih bolnikih z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom (AD), ki ga z lokalnim zdravljenjem ni bilo mogoče ustrezno obvladati. Ob izhodišču je moralo za bolnike veljati vse naslednje: raziskovalčeva globalna ocena (vIGA-AD) je  $\geq 3$  v celotni oceni AD (eritem, induracija/papulacija in izejanje/krastavost) na lestvici stopnjevanje izrazitosti od 0 do 4, ocena EASI (Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  (sestavljena ocena za opredelitev obsega in resnosti eritema, edema/papulacije, prask in lihenifikacije na 4 različnih mestih telesa), zajetost vsaj  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area) in tedensko povprečje največje ocene srbenja po numerični ocenjevalni lestvici (NRS - Numerical Rating Scale)  $\geq 4$ .

V vseh treh študijah so bolniki 16 tednov enkrat na dan prejeli 15 mg ali 30 mg upadacitiniba ali enakovreden odmerek placeba. V študiji AD UP so bolniki sočasno prejeli tudi lokalne kortikosteroide (TCS - topical corticosteroids). Po koncu dvojno slepega obdobja so bolniki, ki so bili prvotno randomizirani v krak z upadacitinibom, še naprej prejeli enak odmerek do 260. tedna. Bolniki v skupini s placebom so bili ponovno randomizirani v razmerju 1 : 1 in so prejeli po 15 mg ali 30 mg upadacitiniba do 260. tedna.

#### *Izhodiščne značilnosti*

V študijah monoterapije (MEASURE UP 1 in 2) je imelo 50,0 % bolnikov izhodiščno oceno vIGA-AD 3 (zmerno), 50,0 % bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno vIGA-AD 4 (hudo). Povprečna izhodiščna ocena EASI je bila 29,3, tedensko povprečje največje ocene srbenja po NRS pa 7,3. V študiji s sočasnim prejetjem TCS (AD UP) je imelo 47,1 % bolnikov izhodiščno oceno vIGA-AD 3 (zmerno), 52,9 % bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno vIGA-AD 4 (hudo). Povprečna izhodiščna ocena EASI je bila 29,7, tedensko povprečje največje ocene srbenja po NRS pa 7,2.

#### *Klinični odziv*

#### Študiji monoterapije (MEASURE UP 1 IN MEASURE UP 2) in študija s sočasnim prejetjem TCS (AD UP)

Značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg ali 30 mg upadacitiniba, je dosegel oceno vIGA-AD 0 ali 1, EASI 75 ali izboljšanje za  $\geq 4$  točke največje ocene srbenja po NRS v primerjavi s placebom v 16. tednu. Dosežena sta bila tudi hitra izboljšanja čistosti kože in srbenja (glejte preglednico 12).

Slika 1 prikazuje delež bolnikov v študijah MEASURE UP 1 in 2, ki so dosegli odziv EASI 75, in povprečno odstotno spremembo od izhodišča pri največji oceni srbenja po NRS do 16. tedna.

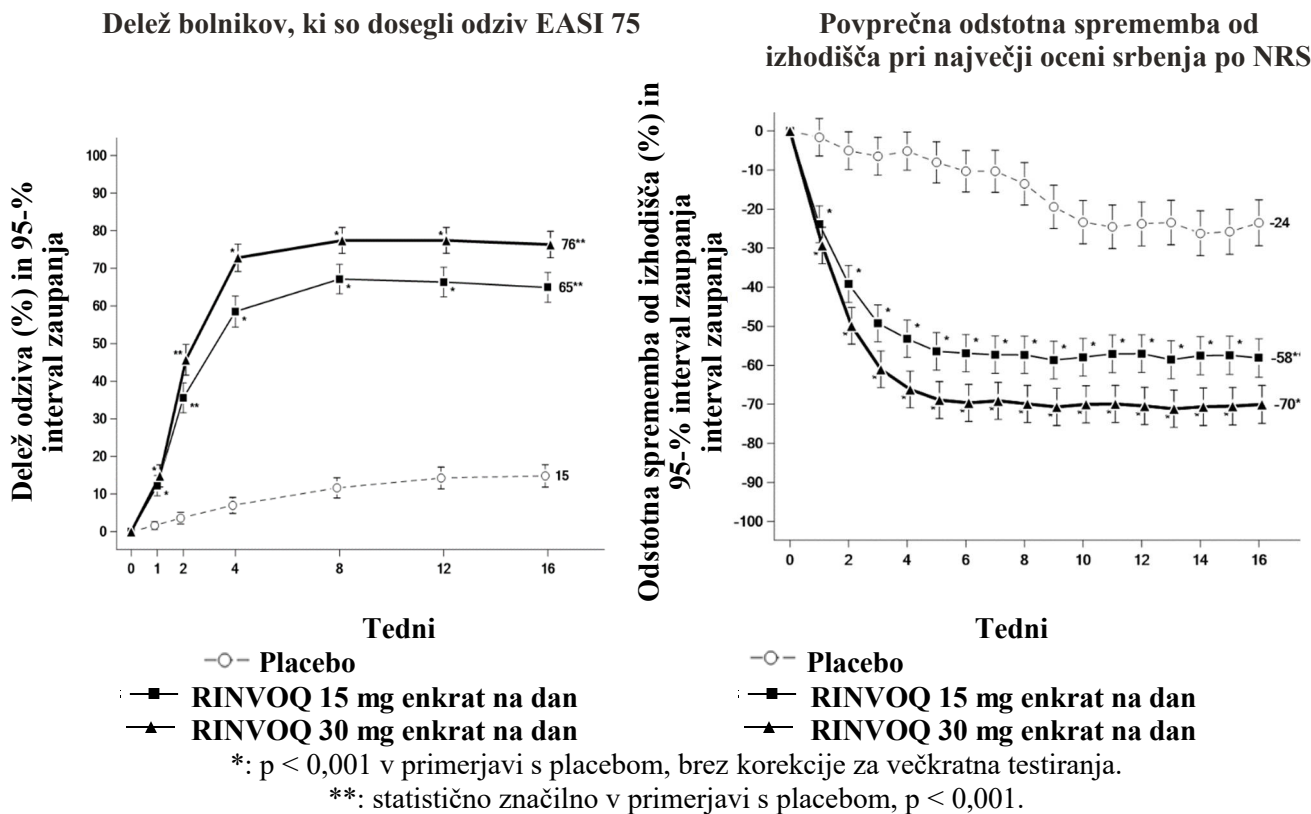
#### **Preglednica 12 Rezultati učinkovitosti upadacitiniba**

Študija	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Število randomiziranih preiskovancev	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Opazovani dogodki v 16. tednu, odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (95 % IZ)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (soprimarni)	8 (5;12)	48 <sup>d</sup> (42;54)	62 <sup>d</sup> (56;68)	5 (2;7)	39 <sup>d</sup> (33;45)	52 <sup>d</sup> (46;58)	11 (7;14)	40 <sup>d</sup> (34;45)	59 <sup>d</sup> (53;64)
EASI 75 <sup>a</sup> (soprimarni)	16 (12;21)	70 <sup>d</sup> (64;75)	80 <sup>d</sup> (75;84)	13 (9;17)	6 <sup>d</sup> (54;66)	73 <sup>d</sup> (68;78)	26 (21;31)	65 <sup>d</sup> (59;70)	77 <sup>d</sup> (72;82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5;11)	53 <sup>d</sup> (47;59)	66 <sup>d</sup> (60;71)	5 (3;8)	42 <sup>d</sup> (37;48)	58 <sup>d</sup> (53;64)	13 (9;17)	43 <sup>d</sup> (37;48)	63 <sup>d</sup> (58;69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0;3)	17 <sup>d</sup> (12;21)	27 <sup>d</sup> (22;32)	1 (0;2)	14 <sup>d</sup> (10;18)	19 <sup>d</sup> (14;23)	1 (0;3)	12 <sup>c</sup> (8;16)	23 <sup>d</sup> (18;27)
Največja ocena srbenja po NRS <sup>c</sup> (izboljšanje za $\geq 4$ točke)	12 (8;16)	52 <sup>d</sup> (46;58)	60 <sup>d</sup> (54;66)	9 (6;13)	42 <sup>d</sup> (36;48)	60 <sup>d</sup> (54;65)	15 (11;19)	52 <sup>d</sup> (46;58)	64 <sup>d</sup> (58;69)

Študija	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
<b>Opazovani dogodki zgodnjega nastopa, odstotek bolnikov z odzivom (95 % IZ)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (2. teden)	4 (1;6)	38 <sup>d</sup> (32;44)	47 <sup>d</sup> (42;53)	4 (1;6)	33 <sup>d</sup> (27;39)	44 <sup>d</sup> (38;50)	7 (4;10)	31 <sup>d</sup> (26;36)	44 <sup>d</sup> (38;50)
Največja ocena srbenja po NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke v 1. tednu)	0 (0;1)	15 <sup>d</sup> (11;19)	20 <sup>d</sup> (15;24)	1 (0;2)	7 <sup>d</sup> (4;11)	16 <sup>d</sup> (11;20)	3 (1;5)	12 <sup>d</sup> (8;16)	19 <sup>d</sup> (15;24)

Okrajšave: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo  
 Preiskovanci, ki so prejeli reševalno zdravilo ali tisti z nepopolnimi podatki, so opredeljeni kot bolniki brez odziva. Število in odstotek preiskovancev, ki so bili v 16. tednu opredeljeni kot neodzivni za EASI 75 in vIGA-AD 0/1 zaradi uporabe reševalne terapije v skupini s placebom, upadacitinibom 15 mg in upadacitinibom 30 mg, sta bila 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) v študiji MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) v študiji MEASURE UP 2 in 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) v študiji AD UP.<sup>a</sup> Na osnovi števila randomiziranih preiskovancev.  
<sup>b</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z vIGA-AD 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z zmanjšanjem za  $\geq 2$  točki na ocenjevalni lestvici od 0 do 4.  
<sup>c</sup> Rezultati, prikazani v podskupini bolnikov, primernih za ocenjevanje (bolniki z največjo oceno srbenja po NRS  $\geq 4$  ob izhodišču).  
<sup>d</sup> Statistično značilno v primerjavi s placebom,  $p < 0,001$ .  
<sup>e</sup>  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom, brez korekcije za večkratna testiranja.  
<sup>f</sup> V študijah MEASURE UP 1 in 2 so statistično značilno izboljšanje v primerjavi s placebom opazili že 1. dan po uvedbi zdravljenja s 30 mg upadacitiniba in 2 dni po uvedbi zdravljenja s 15 mg upadacitiniba.

**Slika 1 Delež bolnikov, ki so dosegli odziv EASI 75 in povprečno odstotno spremembo od izhodišča pri največji oceni srbenja po NRS v študijah MEASURE UP 1 in 2.**



Terapevtski učinki v podskupinah (telesna masa, starost, spol, rasa in predhodno sistemsko zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili) so bili skladni z rezultati celotne študijske populacije.

Rezultati iz 16. tedna so se pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg ali 30 mg upadacitiniba, ohranili v 52. tednu.

*Kakovost življenja/izidi po navedbi bolnikov*

**Preglednica 13 Izidi po navedbi bolnikov po 16 tednih zdravljenja z upadacitinibom**

Študija	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Terapevtska skupina						
Število randomiziranih preiskovancev	281	281	285	278	276	282
<b>Odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (95 % IZ)</b>						
ADerm-SS – boleča koža (izboljšanje za $\geq 4$ točke) <sup>a</sup>	15 (10;20)	54 <sup>c</sup> (47;60)	63 <sup>c</sup> (57;69)	13 (9;18)	49 <sup>c</sup> (43;56)	65 <sup>c</sup> (59;71)
ADerm-IS – spanje (izboljšanje za $\geq 12$ točk) <sup>a,b</sup>	13 (9;18)	55 <sup>c</sup> (48;62)	66 <sup>c</sup> (60;72)	12 (8;17)	50 <sup>c</sup> (44;57)	62 <sup>c</sup> (56;69)
DLQI 0/1	4 (2;7)	30 <sup>c</sup> (25;36)	41 <sup>c</sup> (35;47)	5 (2;7)	24 <sup>c</sup> (19;29)	38 <sup>c</sup> (32;44)
Anksioznost po HADS $< 8$ in depresija po HADS $< 8^d$	14 (8;20)	46 <sup>c</sup> (37;54)	49 <sup>c</sup> (41;57)	11 (6;17)	46 <sup>c</sup> (38;54)	56 <sup>c</sup> (48;64)
<p>Okrajšave: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo, DLQI = dermatološki kazalnik kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index); HADS = bolnišnična lestvica anksioznosti in depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale)</p> <p>Preiskovanci, ki so prejeli reševalno zdravilo ali tisti z nepopolnimi podatki, so bili opredeljeni kot bolniki brez odziva.</p> <p>Navedene mejne vrednosti ustrezajo minimalni klinično pomembni razliki (MCID - minimal clinically important difference) in so bile uporabljene za določitev odziva.</p> <p><sup>a</sup> Rezultati, prikazani v podskupini bolnikov, primernih za ocenjevanje (bolniki z oceno <math>&gt; MCID</math> ob izhodišču).</p> <p><sup>b</sup> Ocena ADerm-IS – spanje ocenjuje težave s spanjem, vpliv na spanje in zbujanje ponoči zaradi AD.</p> <p><sup>c</sup> Rezultati, prikazani v podskupini bolnikov, primernih za ocenjevanje (bolniki z oceno DLQI <math>&gt; 1</math> ob izhodišču).</p> <p><sup>d</sup> Rezultati, prikazani pri podskupini bolnikov, primernih za ocenjevanje (bolniki z anksioznostjo po HADS <math>\geq 8</math> ali depresijo po HADS <math>\geq 8</math> ob izhodišču).</p> <p><sup>e</sup> Statistično značilno v primerjavi s placebom, <math>p &lt; 0,001</math>.</p>						

#### *Ulcerozni kolitis*

Učinkovitost in varnost upadacitiniba so ocenili v treh dvojno slepih, multicentričnih kliničnih študijah 3. faze, nadzorovanih s placebom: v dveh replikativnih študijah indukcije UC-1 (U-ACHIEVE Induction) in UC-2 (U-ACCOMPLISH) ter študiji vzdrževanja UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Aktivnost bolezni je temeljila na prilagojeni oceni Mayo (aMS – adapted Mayo score; sistem ocenjevanja Mayo brez zdravnikove globalne ocene) z razponom od 0 do 9 in tremi podocenami, od katerih je imela vsaka vrednosti od 0 (normalno) do 3 (najhuje): podocena pogostnosti odvajanja blata (PPOB), podocena rektalnega krvavenja (PRK) in podocena centralno pregledanih endoskopskih rezultatov (PE).

### Študiji indukcije (UC-1 in UC-2)

V študijah UC-1 in UC-2 je bilo 988 bolnikov (473 bolnikov v prvi in 515 v drugi) randomiziranih za 8-tedensko prejetje 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ali placebo v razmerju dodelitve zdravljenju 2 : 1, vključeni pa so bili tudi v analizo učinkovitosti. Vsi vključeni bolniki so imeli zmeren do hud aktivni ulcerozni kolitis, opredeljen z oceno aMS od 5 do 9 in oceno PE 2 ali 3, pri njih pa je bilo predhodno zdravljenje neuspešno, vključno z neustreznim odzivom ali izgubo odziva na predhodno konvencionalno zdravljenje in/ali biološko zdravilo oziroma neprenašanjem predhodnega konvencionalnega zdravljenja in/ali biološkega zdravila. Neuspešno predhodno zdravljenje z vsaj 1 biološkim zdravilom (neuspešno predhodno biološko zdravljenje) je imelo 52 % (246/473) bolnikov v prvi in 51 % (262/515) bolnikov v drugi študiji. Neuspešno predhodno zdravljenje s konvencionalnim zdravljenjem, ki ni vključevalo bioloških zdravil (neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja), je imelo 48 % (227/473) bolnikov v prvi in 49 % (253/515) bolnikov v drugi študiji.

V študijah UC-1 in UC-2 je v izhodišču 39 % in 37 % bolnikov prejelo kortikosteroide, 1,1 % in 0,6 % bolnikov je prejelo metotreksat, 68 % in 69 % bolnikov pa je prejelo aminosalicilate. Sočasna uporaba tiopurina med študijama ni bila dovoljena. Aktivnost bolezni bolnikov je bila zmerna (aMS  $\geq$  5;  $\leq$  7) pri 61 % in 60 % bolnikov ter huda (aMS  $>$  7) pri 39 % in 40 % bolnikov.

Primarni opazovani dogodek je bila klinična remisija glede na oceno aMS v 8. tednu. V preglednici 14 so prikazani primarni in ključni sekundarni opazovani dogodki, vključno s kliničnim odzivom, celjenjem sluznice, histološko-endoskopskim celjenjem sluznice in globokim celjenjem sluznice.

**Preglednica 14 Delež bolnikov, ki so dosegli primarne in ključne sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti v 8. tednu v študijah indukcije UC-1 in UC-2**

Opazovani dogodek	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n = 154	UPA 45 mg n = 319	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)	PBO n = 174	UPA 45 mg n = 341	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)
<b>Klinična remisija<sup>a</sup></b>	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>†</sup>	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
<b>Klinični odziv<sup>b</sup></b>	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>†</sup>	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
<b>Celjenje sluznice<sup>c</sup></b>	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>†</sup>	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %

Opazovani dogodek	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n = 154	UPA 45 mg n = 319	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)	PBO n = 174	UPA 45 mg n = 341	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)
<b>Histološko-endoskopsko celjenje sluznice<sup>d</sup></b>	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>+</sup>	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>+</sup>	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
<b>Globoko celjenje sluznice<sup>e</sup></b>	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>+</sup>	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>+</sup>	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Okrajšave: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS (adapted Mayo score) = prilagojena ocena Mayo, na podlagi sistema ocenjevanja Mayo (brez zdravnikove globalne ocene) z razponom od 0 do 9 in tremi podocenami, od katerih je imela vsaka vrednosti od 0 (normalno) do 3 (najhuje): podocena pogostnosti odvajanja blata (PPOB), podocena rektalnega krvavenja (PRK) in podocena centralno pregledanih endoskopskih rezultatov (PE).

<sup>+</sup> Število bolnikov z neuspešnim predhodnim biološkim zdravljenjem v študijah UC-1 in UC-2 je v skupini s placebom 78 za prvo in 89 za drugo študijo ter v skupini s 45 mg upadacitiniba 168 za prvo in 173 za drugo študijo. Število bolnikov brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja v študijah UC-1 in UC-2 je v skupini s placebom 76 za prvo in 85 za drugo študijo ter v skupini s 45 mg upadacitiniba 151 za prvo in 168 za drugo študijo.

\* p < 0,001; prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ)

<sup>a</sup> Glede na oceno aMS: PPOB ≤ 1 in ne več od izhodišča; PRK = 0; PE ≤ 1 brez krhkosti

<sup>b</sup> Glede na oceno aMS: zmanjšanje za ≥ 2 točki in ≥ 30 % od izhodišča ter zmanjšanje ocene PRK za ≥ 1 od izhodišča ali absolutna ocena PE ≤ 1.

<sup>c</sup> PE ≤ 1 brez krhkosti

<sup>d</sup> PE ≤ 1 brez krhkosti in ocena po Geboesu ≤ 3,1 (kar pomeni infiltracijo nevtrofilcev v < 5 % kript ter odsotnost destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

<sup>e</sup> PE = 0; ocena po Geboesu < 2 (kar pomeni odsotnost nevtrofilcev v kriptah ali lamini propriji ter odsotnost povečanja števila eozinofilcev, destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

### Aktivnost in simptomi bolezni

Delna prilagojena ocena Mayo (paMS – partial adapted Mayo score) je sestavljena iz ocen PPOB in PRK. Simptomatski odziv glede na oceno paMS je bil opredeljen kot zmanjšanje za ≥ 1 točko in ≥ 30 % od izhodišča ter zmanjšanje ocene PRK za ≥ 1 ali absolutna ocena PE ≤ 1. Statistično značilna izboljšava v primerjavi s placebom je bila glede na oceno paMS opažena že v 2. tednu (UC-1: 60,1 % v primerjavi s 27,3 % in UC-2: 63,3 % v primerjavi s 25,9 %).

### Podaljšana indukcija

Skupno 125 bolnikov v študijah UC-1 in UC-2, ki po 8 tednih zdravljenja s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan niso dosegli kliničnega odziva, je prešlo v 8-tedensko odprto obdobje podaljšanja indukcije. Po dodatnih 8 tednih zdravljenja (skupno 16 tednov) s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan je 48,3 % bolnikov doseglo klinični odziv glede na oceno aMS. Od bolnikov, ki so se odzvali na 16-tedensko zdravljenje s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan, je 35,7 % in 66,7 % bolnikov ohranilo klinični odziv glede na oceno aMS, 19,0 % in 33,3 % bolnikov pa je klinično remisijo glede na oceno aMS doseglo v 52. tednu pri vzdrževalnem zdravljenju s 15 mg in 30 mg upadacitiniba enkrat na dan.



Študija vzdrževanja (UC-3)

Analizo učinkovitosti študije UC-3 so ocenili pri 451 bolnikih, ki so po 8 tednih indukcijskega zdravljenja s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan dosegli klinični odziv glede na oceno aMS. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje 15 mg ali 30 mg upadacitiniba ali placeba enkrat na dan do 52 tednov.

Primarni opazovani dogodek je bila klinična remisija glede na oceno aMS v 52. tednu. V preglednici 15 so prikazani ključni sekundarni opazovani dogodki, vključno z vzdrževanjem klinične remisije, klinično remisijo brez kortikosteroidov, celjenjem sluznice, histološko-endoskopskim celjenjem sluznice in globokim celjenjem sluznice.

**Preglednica 15 Delež bolnikov, ki so dosegli primarni in ključne sekundarne opazovane dogodke učinkovitosti v 52. tednu v študiji vzdrževanja UC-3**

	<b>PBO n = 149</b>	<b>UPA 15 mg n = 148</b>	<b>UPA 30 mg n = 154</b>	<b>Razlika v zdravljenju 15 mg v primerjavi s PBO (95 % IZ)</b>	<b>Razlika v zdravljenju 30 mg v primerjavi s PBO (95 % IZ)</b>
<b>Klinična remisija<sup>a</sup></b>	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>†</sup>	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
<b>Vzdrževanje klinične remisije<sup>b</sup></b>	n = 54 22,2 %	n = 47 59,2 %	n = 58 69,7 %	37,4 %* (20,3; 54,6)	47,0 %* (30,7; 63,3)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje	n = 22 13,6 %	n = 17 76,5 %	n = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja	n = 32 28,1 %	n = 30 49,4 %	n = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
<b>Klinična remisija brez kortikosteroidov<sup>c</sup></b>	n = 54 22,2 %	n = 47 57,1 %	n = 58 68,0 %	35,4 %* (18,2; 52,7)	45,1 %* (28,7; 61,6)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje	n = 22 13,6 %	n = 17 70,6 %	n = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja	n = 32 28,1 %	n = 30 49,4 %	n = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
<b>Celjenje sluznice<sup>d</sup></b>	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>†</sup>	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
<b>Histološko-endoskopsko celjenje sluznice<sup>e</sup></b>	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>†</sup>	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %



	<b>PBO n = 149</b>	<b>UPA 15 mg n = 148</b>	<b>UPA 30 mg n = 154</b>	<b>Razlika v zdravljenju 15 mg v primerjavi s PBO (95 % IZ)</b>	<b>Razlika v zdravljenju 30 mg v primerjavi s PBO (95 % IZ)</b>
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>+</sup>	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
<b>Globoko celjenje sluznice<sup>f</sup></b>	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje <sup>+</sup>	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja <sup>+</sup>	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Okrajšave: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS (adapted Mayo score) = prilagojena ocena Mayo, na podlagi sistema ocenjevanja Mayo (brez zdravnikove globalne ocene) z razponom od 0 do 9 in tremi podocenami, od katerih je imela vsaka vrednosti od 0 (normalno) do 3 (najhuje): podocena pogostnosti odvajanja blata (PPOB), podocena rektalnega krvavenja (PRK) in podocena centralno pregledanih endoskopskih rezultatov (PE).

<sup>+</sup> Število bolnikov z neuspešnim predhodnim biološkim zdravljenjem je 81 v skupini s placebom, 71 v skupini s 15 mg upadacitiniba in 73 v skupini s 30 mg upadacitiniba. Število bolnikov brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja je 68 v skupini s placebom, 77 v skupini s 15 mg upadacitiniba in 81 v skupini s 30 mg upadacitiniba.

\*  $p < 0,001$ ; prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ)

<sup>a</sup> Glede na oceno aMS: PPOB  $\leq 1$  in ne več od izhodišča; PRK = 0; PE  $\leq 1$  brez krhkosti

<sup>b</sup> Klinična remisija glede na oceno aMS v 52. tednu pri bolnikih, ki so klinično remisijo dosegli na koncu indukcijskega zdravljenja.

<sup>c</sup> Klinična remisija glede na oceno aMS v 52. tednu in obdobje brez kortikosteroidov  $\geq 90$  dni neposredno pred 52. tednom pri bolnikih, ki so klinično remisijo dosegli na koncu indukcijskega zdravljenja.

<sup>d</sup> PE  $\leq 1$  brez krhkosti

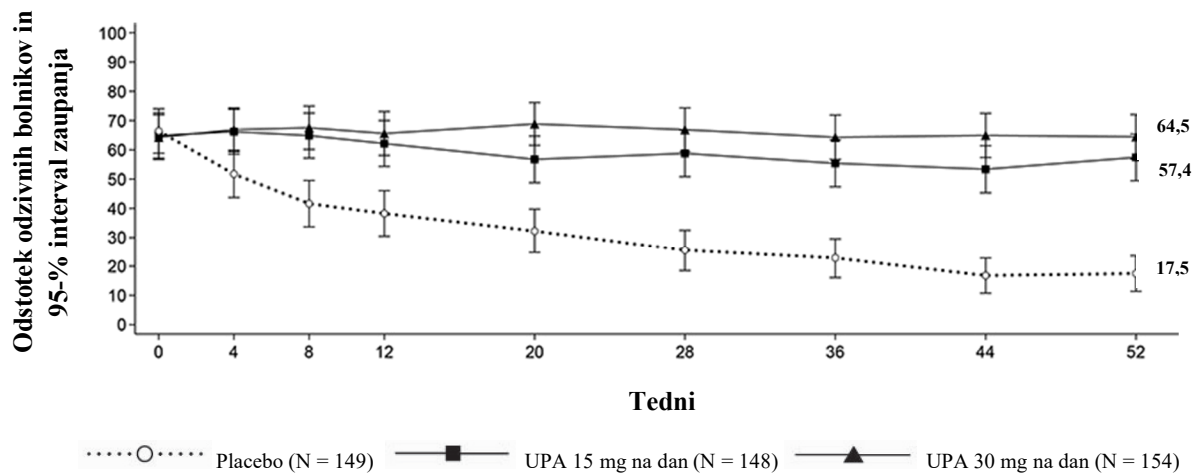
<sup>e</sup> PE  $\leq 1$  brez krhkosti in ocena po Geboesu  $\leq 3,1$  (kar nakazuje infiltracijo nevtrofilcev v  $< 5$  % kript ter odsotnost destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

<sup>f</sup> PE = 0; ocena po Geboesu  $< 2$  (kar pomeni odsotnost nevtrofilcev v kriptah ali lamini propriji ter odsotnost povečanja števila eozinofilcev, destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva)

### *Simptomi bolezni*

Simptomatsko remisijo glede na paMS, opredeljeno kot podocena PPOB  $\leq 1$  in oPRK = 0, se je skozi čas do 52. tedna doseglo pri več bolnikih, zdravljenih tako s 15 mg kot tudi s 30 mg upadacitiniba enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (slika 2).

**Slika 2 Delež bolnikov s simptomatsko klinično remisijo glede na delno prilagojeno oceno Mayo skozi čas v študiji vzdrževanja UC-3**



### Endoskopska ocena

Endoskopska remisija (normalizacija endoskopske slike sluznice) je bila opredeljena kot ocena PE 0. V 8. tednu je znatno večji delež bolnikov, zdravljenih s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, dosegel endoskopsko remisijo (UC-1: 13,7 % v primerjavi z 1,3 %; UC-2: 18,2 % v primerjavi z 1,7 %). V študiji UC-3 je značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, v 52. tednu dosegel endoskopsko remisijo (24,2 % in 25,9 % v primerjavi s 5,6 %). Pri bolnikih, ki so na koncu indukcije dosegli celjenje sluznice, so vzdrževanje celjenja sluznice v 52. tednu (PE  $\leq$  1 brez krhkosti) opazili pri značilno večjem deležu bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba enkrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (61,6 % in 69,5 % v primerjavi z 19,2 %).

### Kakovost življenja

Pri bolnikih, zdravljenih z upadacitinibom, je v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, prišlo do znatno večjega in klinično pomembnega izboljšanja kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, izmerjenega s skupno oceno vprašalnika za vnetno črevesno bolezen (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Izboljšanje je bilo vidno na vseh 4 področnih ocenah : sistemski simptomi (vključno z utrujenostjo), delovanje v družbi, delovanje na čustveni ravni in simptomi v povezavi s črevesjem (vključno z bolečinami v trebuhu in nujno po praznjenju črevesja). Sprememba skupne ocene po vprašalniku IBDQ v 8. tednu od izhodišča je v skupini s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan v primerjavi s skupino s placebom znašala 55,3 za prvo in 21,7 za drugo skupino v študiji UC-1 ter 52,2 za prvo in 21,1 za drugo skupino v študiji UC-2. Sprememba skupne ocene po vprašalniku IBDQ v 52. tednu od izhodišča je pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba enkrat na dan, znašala 49,2, pri bolnikih, zdravljenih s 30 mg upadacitiniba enkrat na dan, je znašala 58,9, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17,9.

### Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost upadacitiniba so ocenili v treh multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze: dve študiji indukcije, CD-1 (U-EXCEED) in CD-2 (U-EXCEL), ki jima je sledila 52-tedenska študija vzdrževalnega zdravljenja in dolgoročno podaljšana študija, CD-3 (U-ENDURE). Soprimarna opazovana dogodka sta bila klinična remisija in endoskopski odziv v 12. tednu za CD-1 in CD-2 in v 52. tednu za CD-3.

Vključeni bolniki so bili stari 18 do 75 let in so imeli zmerno do hudo aktivno Crohnovo bolezen (Crohn's disease - CD), ki je bila opredeljena kot povprečna dnevna pogostnost odvajanja zelo mehkega ali

tekočega blata (stool frequency - SF)  $\geq 4$  in/ali povprečni dnevni rezultat abdominalne bolečine (abdominal pain score - APS)  $\geq 2$ , in centralno pregledan rezultat preproste ocene endoskopije (Simple Endoscopic Score – SES) za CD (SES-CD)  $\geq 6$ , ali  $\geq 4$  pri izolirani boleznii ileuma brez zožitvene komponente. Bolnike s simptomatskimi črevesnimi strikturami so izključili iz študij CD.

#### Študiji indukcije (CD-1 in CD-2)

V študijah CD-1 in CD-2 so randomizirali 1.021 bolnikov (495 oziroma 526 bolnikov) na 45 mg upadacitiniba enkrat na dan ali placebo za 12 tednov z razmerjem razporeditve na zdravljenje 2:1.

V študiji CD-1 so imeli vsi bolniki neustrezen odziv ali niso prenašali zdravljenja z enim ali več biološkimi zdravili (neuspešno predhodno biološko zdravljenje). Od teh bolnikov je imelo 61 % (301/495) neustrezen odziv ali niso prenašali zdravljenja z dvema ali več biološkimi zdravili.

V študiji CD-2 je imelo 45 % (239/526) bolnikov neustrezen odziv ali niso prenašali zdravljenja z enim ali več biološkimi zdravili (neuspešno predhodno biološko zdravljenje), 55 % (287/526) pa je imelo neustrezen odziv ali niso prenašali zdravljenja s konvencionalnimi zdravili, ne pa z biološkimi zdravili (brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja).

V izhodišču študij CD-1 in CD-2 je 34 % in 36 % bolnikov prejelo kortikosteroide, 7 % in 3 % bolnikov je prejelo imunomodulatorje, 15 % in 25 % bolnikov pa je prejelo aminosalicilate.

V obeh študijah so bolniki, ki so v izhodišču prejeli kortikosteroide, v 4. tednu začeli shemo postopnega ukinjanja kortikosteroidov.

Obe študiji sta vključevali 12-tedensko obdobje podaljšanega zdravljenja s 30 mg upadacitiniba enkrat na dan za bolnike, ki so prejeli po 45 mg upadacitiniba enkrat na dan in niso dosegli kliničnega odziva po SF/APS ( $\geq 30$  % zmanjšanje povprečne dnevne pogostnosti odvajanja zelo mehkega ali tekočega blata in/ali  $\geq 30$  % zmanjšanje povprečnega dnevnega rezultata abdominalne bolečine, pri čemer ni bil nobeden večji kot v izhodišču) v 12. tednu.

#### *Klinična aktivnost boleznii in simptomi*

V študijah CD-1 in CD-2 je značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 45 mg upadacitiniba, dosegel soprimarni opazovani dogodek klinične remisije v 12. tednu v primerjavi s placebom (preglednica 16). Učinkovitost je nastopila hitro in je bila dosežena že v 2. tednu (preglednica 16).

V obeh študijah so bolniki, ki so prejeli po 45 mg upadacitiniba, dosegli značilno večje izboljšanje od izhodišča glede utrujenosti, izmerjene z lestvico FACIT-F v 12. tednu v primerjavi s placebom.

#### *Endoskopska ocena*

V študijah CD-1 in CD-2 je značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 45 mg upadacitiniba, dosegel soprimarni opazovani dogodek endoskopskega odziva v 12. tednu v primerjavi s placebom (preglednica 16). V študijah CD-1 in CD-2 je večji delež bolnikov, zdravljenih s 45 mg upadacitiniba (14 % oziroma 19 %), v primerjavi s placebom (0 % oziroma 5 %) dosegel SES-CD 0-2.

**Preglednica 16. Delež bolnikov, ki so dosegli primarni in dodatne opazovane dogodke učinkovitosti v študijah indukcije CD-1 in CD-2**

Študija	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Razlika v zdravljenj u (95 % IZ)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Razlika zaradi zdravljenj a (95 % IZ)
<b>Soprimarni opazovani dogodki v 12. tednu</b>						
<b>Klinična remisija<sup>a</sup></b>	14 %	40 %	26 % (19, 33)*	22 %	51 %	29 % (21, 36)*
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22, 44)
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14, 37)
<b>Endoskopski odziv<sup>b</sup></b>	4 %	35 %	31 % (25, 37)*	13 %	46 %	33 % (26, 40)*
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19, 39)
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25, 46)
<b>Dodatni opazovani dogodki v 12. tednu</b>						
<b>Klinična remisija po CDAI<sup>c</sup></b>	21 %	39 %	18 % (10, 26)*	29 %	49 %	21 % (13, 29)*
<b>Klinični odziv (CR- 100)<sup>d</sup></b>	27 %	51 %	23 % (14, 31)*	37 %	57 %	20 % (11, 28)*
<b>Klinična remisija brez kortikosteroidov<sup>a,e</sup></b>	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19, 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22, 44)*
<b>Endoskopska remisija<sup>f</sup></b>	2 %	19 %	17 % (12, 22)*	7 %	29 %	22 % (16, 28)*
<b>Celjenje sluznice<sup>g</sup></b>	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13, 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14, 25)***
<b>Opazovani dogodki zgodnjega nastopa</b>						
<b>Klinična remisija v 4. tednu<sup>a</sup></b>	9 %	32 %	23 % (17, 30)*	15 %	36 %	21 % (14, 28)*
<b>CR-100 v 2. tednu<sup>d</sup></b>	12 %	33 %	21 % (14, 28)*	20 %	32 %	12 % (4, 19)**
Okrajšave: PBO = placebo, UPA = upadacitinib.						
* p < 0,001, prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).						
** p < 0,01, prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).						
*** nominalna p < 0,001 za primerjavo UPA s PBO, prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).						
<sup>a</sup> Povprečna dnevna SF ≤ 2,8 in APS ≤ 1,0 in nobena večja kot v izhodišču.						
<sup>b</sup> Zmanjšanje SES-CD > 50 % od izhodišča študije indukcije (ali za bolnike s SES-CD 4 v izhodišču študije indukcije, zmanjšanje od izhodišča študije indukcije za vsaj 2 točki).						
<sup>c</sup> CDAI < 150.						
<sup>d</sup> Zmanjšanje za vsaj 100 točk v CDAI od izhodišča.						
<sup>e</sup> Ukinitvev steroida in dosežena klinična remisija med bolniki, ki so v izhodišču prejeli steroid.						

<sup>f</sup> SES-CD  $\leq 4$  in zmanjšanje za vsaj 2 točki od izhodišča in brez podocene  $> 1$  v kateri koli posamezni spremenljivki.

<sup>g</sup> SES-CD podocena ulcerirane površine 0 pri bolnikih s SES-CD podoceno ulcerirane površine  $\geq 1$  v izhodišču.

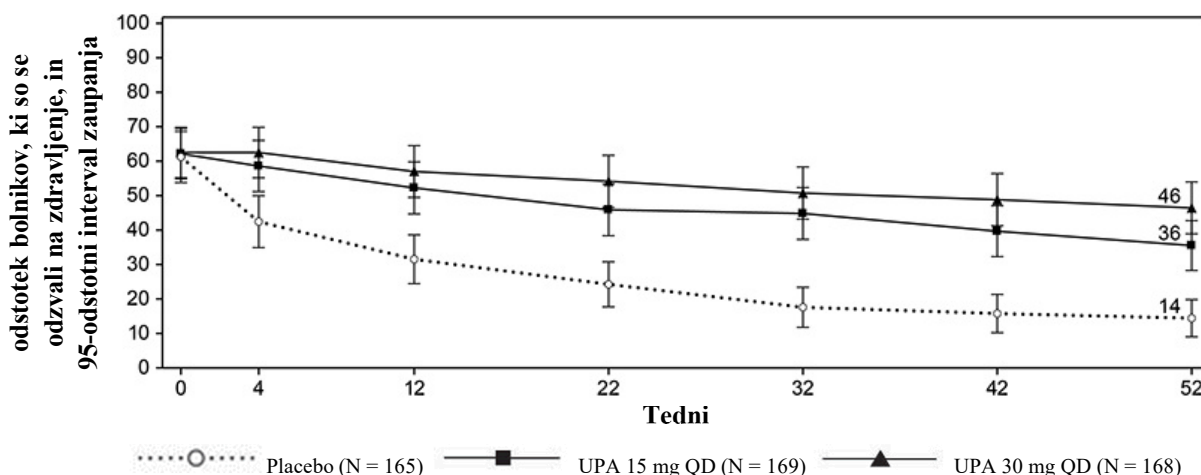
### Študija vzdrževanja (CD-3)

Analizo učinkovitosti študije CD-3 so ocenili pri 502 bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po SF/APS z 12-tedenskim indukcijskim zdravljenjem s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan. Bolnike so ponovno randomizirali na 52-tedensko prejetanje vzdrževalne sheme bodisi 15 mg ali 30 mg upadacitiniba enkrat na dan ali placebo.

#### Klinična aktivnost bolezni in simptomi

Značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba, je dosegel soprimarni opazovani dogodek klinične remisije v 52. tednu v primerjavi s placebom (slika 3, preglednica 17).

**Slika 3. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo v študiji vzdrževanja CD-3**



Bolniki, ki so prejeli po 30 mg upadacitiniba, so dosegli značilno večje izboljšanje od izhodišča glede utrujenosti, izmerjene z lestvico FACIT-F v 52. tednu v primerjavi s placebom.

**Preglednica 17. Delež bolnikov, ki so dosegli primarni in dodatne opazovane dogodke učinkovitosti v 52. tednu v študiji vzdrževanja CD-3**

Terapevtska skupina	PBO <sup>+</sup> N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Razlika v zdravljenju 15 mg proti PBO (95 % IZ)	Razlika zaradi zdravljenja 30 mg proti PBO (95 % IZ)
<b>Soprimarni opazovani dogodki</b>					
<b>Klinična remisija<sup>a</sup></b>	14 %	36 %	46 %	22 % (14, 30)*	32 % (23, 40)*
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14, 33)	34 % (24, 44)
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9, 33)	26 % (5, 47)

<b>Endoskopski odziv<sup>b</sup></b>	7 %	28 %	40 %	21 % (14, 28)*	34 % (26, 41)*
Neuspešno predhodno biološko zdravljenje	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11, 27)	35 % (26, 44)
Brez neuspešnega predhodnega biološkega zdravljenja	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3, 41)	26 % (7, 45)
<b>Dodatni opazovani dogodki</b>					
<b>Klinična remisija po CDAI<sup>c</sup></b>	15 %	37 %	48 %	24 % (15, 32)*	33 % (24, 42)*
<b>Klinični odziv (CR-100)<sup>d</sup></b>	15 %	41 %	51 %	27 % (18, 36)*	36 % (28, 45)*
<b>Klinična remisija brez kortikosteroidov<sup>a,e</sup></b>	14 %	35 %	45 %	21 % (13, 30)*	30 % (21, 39)*
<b>Vzdrževanje klinične remisije<sup>a,f</sup></b>	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20, 44)*	40 % (28, 52)*
<b>Endoskopska remisija<sup>g</sup></b>	5 %	19 %	29 %	14 % (8, 21)*	24 % (16, 31)*
<b>Celjenje sluznice<sup>h</sup></b>	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4, 16)***	21 % (14, 27)***
<b>Globoka remisija<sup>a,i</sup></b>	4 %	14 %	23 %	10 % (4, 16)**	18 % (11, 25)*

Okrajšavi: PBO = placebo, UPA = upadacitinib.

<sup>+</sup> Skupino s placebom so sestavljali bolniki, ki so dosegli klinični odziv po SF/APS s 45 mg upadacitiniba na koncu študije indukcije in so bili na začetku vzdrževalnega zdravljenja randomizirani na prejemanje placeba.

\*  $p < 0,001$ ; prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).

\*\*  $p < 0,01$ ; prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).

\*\*\* Nominalna  $p < 0,001$  za primerjavo UPA s PBO, prilagojena razlika v zdravljenju (95 % IZ).

<sup>a</sup> Povprečna dnevna SF  $\leq 2,8$  in APS  $\leq 1,0$  in nobena večja kot v izhodišču.

<sup>b</sup> Zmanjšanje SES-CD  $> 50\%$  od izhodišča študije indukcije (ali za bolnike s SES-CD 4 v izhodišču študije indukcije, zmanjšanje od izhodišča študije indukcije za vsaj 2 točki).

<sup>c</sup> CDAI  $< 150$ .

<sup>d</sup> Zmanjšanje za vsaj 100 točk v CDAI od izhodišča.

<sup>e</sup> Brez kortikosteroidov 90 dni pred 52. tednom in dosežena klinična remisija. Med podskupino bolnikov, ki so bili v izhodišču indukcije na kortikosteroidih, je bilo 38 % (N = 63) v skupini s 15 mg upadacitiniba, 38 % (N = 63) v skupini s 30 mg upadacitiniba in 5 % (N = 61) v skupini s placebom brez kortikosteroidov 90 dni pred 52. tednom in v klinični remisiji.

<sup>f</sup> Opredeljeno kot dosežena klinična remisija v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinično remisijo ob vstopu v študijo vzdrževanja.

<sup>g</sup> SES-CD  $\leq 4$  in zmanjšanje za vsaj 2 točki od izhodišča in brez podocene  $> 1$  v kaki posamezni spremenljivki.

<sup>h</sup> SES-CD podocena ulcerirane površine 0 pri bolnikih s SES-CD podoceno ulcerirane površine  $\geq 1$  v izhodišču.

<sup>i</sup> Klinična remisija in endoskopska remisija.

Bolniki, ki niso imeli kliničnega odziva po SF/APS na indukcijo upadacitiniba v 12. tednu v študijah CD-1 in CD-2 (122 bolnikov), so prejeli po 30 mg upadacitiniba enkrat na dan dodatnih 12 tednov. Od teh bolnikov je 53 % doseglo klinični odziv v 24. tednu. Od bolnikov, ki so se odzvali na podaljšano obdobje zdravljenja in so še naprej prejeli vzdrževalno zdravljenje s 30 mg upadacitiniba, je 25 % doseglo klinično remisijo, 22 % pa endoskopski odziv v 52. tednu.

### *Endoskopska ocena*

V študiji CD-3 je značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba, dosegel soprimarni opazovani dogodek endoskopskega odziva v 52. tednu v primerjavi s placebom (preglednica 17). Poleg endoskopskih opazovanih dogodkov, opisanih v preglednici 17, je večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba (11 % oziroma 21 %), v primerjavi s placebom (3 %) dosegel SES-CD 0-2 v 52. tednu. Endoskopsko remisijo brez kortikosteroidov med bolniki na steroidih v izhodišču je dosegel večji delež bolnikov, zdravljenih s 15 mg in 30 mg upadacitiniba (17 % oziroma 25 %) v primerjavi s placebom (3 %) v 52. tednu.

### *Razrešitev ekstraintestinalnih manifestacij*

Razrešitev ekstraintestinalnih manifestacij so ugotovili pri večjem deležu bolnikov, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba (25 %) in pri značilno večjem deležu bolnikov, zdravljenih s 30 mg upadacitiniba (36 %) v primerjavi s placebom (15 %) v 52. tednu.

### *Reševalno zdravljenje*

V študiji CD-3 so bolniki, ki so pokazali nezadosten odziv ali so izgubili odziv med vzdrževanjem, lahko prejeli reševalno zdravljenje s 30 mg upadacitiniba. Od bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino s 15 mg upadacitiniba in so prejeli reševalno zdravljenje s 30 mg upadacitiniba vsaj 12 tednov, je 84 % (76/90) doseglo klinični odziv po SF/APS, 48 % (43/90) pa je doseglo klinično remisijo 12 tednov po začetku reševanja.

### *Izidi z zdravjem povezane kakovosti življenja*

Bolniki, zdravljeni z upadacitinibom, so dosegli večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQOL - Health-Related Quality Of Life), merjene s skupnim rezultatom za vnetno bolezen črevesja specifičnim vprašalnikom (IBDQ -Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), v primerjavi s placebom. Izboljšanje je bilo vidno na vseh 4 področnih ocenah: sistemski simptomi (vključno z utrujenostjo) in črevesni simptomi (vključno z bolečinami v trebuhu in nujo po praznjenju črevesja), pa tudi socialno in čustveno delovanje. Spremembe skupne ocene po vprašalniku IBDQ v 12. tednu od izhodišča s 45 mg upadacitiniba enkrat na dan v primerjavi s placebom so bile 46,0 in 21,6 v študiji CD-1 oziroma 46,3 in 24,4 v študiji CD-2. Spremembe skupne ocene po vprašalniku IBDQ v 52. tednu od izhodišča so bile 59,3, 64,5 in 46,4 pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg upadacitiniba enkrat na dan, s 30 mg upadacitiniba enkrat na dan oziroma s placebom.

### Pediatrična populacija

V treh študijah 3. faze so skupaj randomizirali 344 mladostnikov, starih od 12 do 17 let, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom tako, da so prejeli 15 mg (n = 114) ali 30 mg (n = 114) upadacitiniba ali enakovreden odmerek placeba (n = 116) kot monoterapijo ali v kombinaciji z lokalnimi kortikosteroidi. Učinkovitost je bila skladna med mladostniki in odraslimi. Varnostni profil pri mladostnikih je bil na splošno podoben kot pri odraslih, pri čemer je bila pogostnost nekaterih neželenih učinkov, na primer nevtropenije in herpesa zoster, odvisna od odmerka. Pri obeh odmerkih je bila pogostnost nevtropenije nekoliko višja pri mladostnikih kot pri odraslih. Pri odmerku 30 mg je bila pogostnost herpesa zoster pri mladostnikih primerljiva s pogostnostjo pri odraslih. Varnost in učinkovitost 30-mg odmerka pri mladostnikih se še vedno proučujeta.

## Preglednica 18 Rezultati učinkovitosti upadacitiniba pri mladostnikih po 16 tednih

Študija	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Število randomiziranih preiskovancev mladostnikov	40	42	36	33	40	39
<b>Odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (95 % IZ)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a, b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Največja ocena srbenja po NRS <sup>c</sup> (izboljšanje za $\geq 4$ točke)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Okrajšave: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Preiskovanci, ki so prejeli reševalno zdravilo ali tisti z nepopolnimi podatki, so bili opredeljeni kot bolniki brez odziva. <sup>a</sup> Na osnovi števila randomiziranih preiskovancev. <sup>b</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z vIGA-AD 0 ali 1 ("čisto" ali "skoraj čisto") z zmanjšanjem za $\geq 2$ točki na ocenjevalni lestvici od 0 do 4. <sup>c</sup> Rezultati, prikazani v podskupini bolnikov, primernih za ocenjevanje (bolniki z največjo oceno srbenja po NRS $\geq 4$ ob izhodišču).						

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom RINVOQ za eno ali več podskupin pediatrične populacije s kroničnim idiopatskim artritisom (vključno z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, spondiloartritisom in juvenilnim idiopatskim artritisom), atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemska izpostavljenost upadacitinibu je v območju terapevtskih odmerkov sorazmerna odmerku. Koncentracija v plazmi doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 4 dneh; kopičenje je po večkratni uporabi enkrat na dan minimalno.

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi oblike upadacitiniba s podaljšanim sproščanjem se upadacitinib absorbira z medianim  $T_{max}$  od 2 do 4 ure. Sočasna uporaba upadacitiniba z zelo mastnim obrokom ni klinično značilno vplivala na izpostavljenost upadacitinibu (povečanje AUC za 29 % in  $C_{max}$  za od 39 % do 60 %). V kliničnih preskušanjih so upadacitinib uporabljali ne glede na obroke (glejte poglavje 4.2). *In vitro* je upadacitinib substrat iztočnih prenašalcev P-gp in BCRP.

#### Porazdelitev

Upadacitinib je 52 % vezan na beljakovine v plazmi. Upadacitinib se med plazmo in krvnimi celičnimi komponentami porazdeli podobno; to se kaže z razmerjem med krvjo in plazmo 1,0.



## Presnova

Presnova upadacitiniba poteka s posredovanjem CYP3A4 in z možnim majhnim prispevkom CYP2D6. Farmakološka aktivnost upadacitiniba gre na račun matične molekule. V študiji z radioaktivno označenim zdravilom pri človeku je nespremenjeni upadacitinib predstavljal 79 % celotne radioaktivnosti v plazmi, glavni presnovek (nastal z monooksidacijo in nadaljnjo glukuronidacijo) pa 13 % celotne radioaktivnosti v plazmi. Aktivnih presnovkov upadacitiniba niso identificirali.

## Izločanje

Po enkratnem odmerku raztopine [<sup>14</sup>C]-upadacitiniba s takojšnjim sproščanjem se je upadacitinib pretežno izločil kot nespremenjena matična snov v urinu (24 %) in blatu (38 %). Približno 34 % odmerka upadacitiniba se je izločilo v obliki presnovkov. Povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas upadacitiniba je segal od 9 do 14 ur.

## Posebne populacije

### *Okvara ledvic*

V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic je bila AUC upadacitiniba pri preiskovancih z blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 18 % večja, z zmerno okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 33 % večja in s hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 44 % večja. C<sub>max</sub> upadacitiniba je bila pri preiskovancih z normalnim in okvarjenim delovanjem ledvic podobna. Blaga ali zmerna okvara ledvic klinično pomembno ne vpliva na izpostavljenost upadacitinibu (glejte poglavje 4.2).

### *Okvara jeter*

Blaga (Child-Pugh A) in zmerna (Child-Pugh B) okvara jeter ni klinično značilno vplivala na izpostavljenost upadacitinibu. AUC upadacitiniba je bila pri preiskovancih z blago okvaro jeter 28 % večja in pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter 24 % večja kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. C<sub>max</sub> upadacitiniba je bila pri preiskovancih z blago okvaro jeter nespremenjena, pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter pa 43 % večja kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter upadacitinib ni raziskan.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike upadacitiniba pri pediatričnih bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo še niso ovrednotili (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika in koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja upadacitiniba sta pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 do 17 let, z atopijskim dermatitisom podobni. Odmerjanje pri mladostnikih s telesno maso od 30 kg do < 40 kg so določili s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem in simulacijo.

Farmakokinetika upadacitiniba pri pediatričnih bolnikih (< 12 let) z atopijskim dermatitisom ni bila ugotovljena.

### *Intrinzični dejavniki*

Starost, spol, telesna masa, rasa in etnična pripadnost niso klinično značilno vplivali na izpostavljenost upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitiniba je konsistentna med bolniki z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom, atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki o varnosti na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dveletna študija kancerogenosti pri Sprague-Dawleyjevih podganah je pokazala, da upadacitinib pri izpostavljenosti (osnovani na AUC), ki je bila približno 4-krat (pri samcih Sprague-Dawleyjevih podgan) in 10-krat (pri samicah Sprague-Dawleyjevih podgan) tolikšna, kot je med uporabo kliničnega odmerka 15 mg, pri izpostavljenosti (osnovani na AUC), ki je bila približno 2-krat (pri samcih Sprague-Dawleyjevih podgan) in 5-krat (pri samicah Sprague-Dawleyjevih podgan) tolikšna, kot je med uporabo kliničnega odmerka 30 mg, ter pri izpostavljenosti (osnovani na AUC), ki je bila približno 1,7-krat (pri samcih Sprague-Dawleyjevih podgan) in 4-krat (pri samicah Sprague-Dawleyjevih podgan) tolikšna, kot je med uporabo kliničnega odmerka 45 mg, ni bil kancerogen. Upadacitinib ni bil kancerogen v 26-tedenski študiji kancerogenosti pri CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic transgenih miših.

Upadacitinib glede na rezultate testov za genske mutacije in kromosomske aberacije *in vitro* in *in vivo* ni bil mutagen ali genotoksičen.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja upadacitinib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic pri izpostavljenosti, osnovani na AUC, ki je bila približno 17-krat (pri samcih) oziroma 34-krat (pri samicah) večja kot pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh (*maximum recommended human dose* – MRHD) 45 mg pri samcih oziroma pri samicah na podlagi AUC. Z odmerkom povezana povečanja resorpcij plodov, ki so bila povezana s poimplantacijskimi izgubami v tej študiji plodnosti na podganah, so pripisali razvojnim/teratogenim učinkom upadacitiniba. Pri izpostavljenosti pod klinično izpostavljenostjo (osnovani na AUC) niso opazili nobenih neželenih učinkov. Izgube po implantaciji so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila 9-krat večja od klinične izpostavljenosti MRHD 45 mg (osnovani na AUC).

V študijah razvoja zarodka in ploda pri živalih je bil upadacitinib teratogen tako pri podganah kot pri kuncih. Upadacitinib je povzročil povečanje skeletnih malformacij pri podganah pri izpostavljenosti (osnovani na AUC), ki je enakovredna 1,6-kratniku 15-mg odmerka, enakovredna 0,8-kratniku 30-mg odmerka in enakovredna 0,6-kratniku 45-mg odmerka (MRHD). Pri kuncih so opazili večjo incidenco kardiovaskularnih malformacij pri izpostavljenosti (osnovani na AUC), ki je enakovredna 15-kratniku 15-mg odmerka, enakovredna 7,6-kratniku 30-mg odmerka in enakovredna 6-kratniku 45-mg odmerka (MRHD).

Po uporabi upadacitiniba pri podganah v laktaciji je bila koncentracija upadacitiniba v mleku skozi čas na splošno vzporedna koncentraciji v plazmi; izpostavljenost v mleku je bila približno 30-krat večja v primerjavi z materino plazmo. Približno 97 % z upadacitinibom povezanih snovi v mleku je predstavljala matična molekula, upadacitinib.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina tablete

mikrokristalna celuloza  
hipromeloza  
manitol  
vinska kislina  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

polivinilalkohol  
makrogol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
črni železov oksid (E172) (samo 15-mg jakost)  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172) (samo 45-mg jakost)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Tablete s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih: 2 leti  
Tablete s podaljšanim sproščanjem v plastenkah: 3 leta

#### RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Tablete s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih: 2 leti  
Tablete s podaljšanim sproščanjem v plastenkah: 3 leta

#### RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu ali plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Polivinilklorid/polietilen/poliklorotrifluoroetilen-aluminijski koledarski pretisni omoti v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 98 tablet s podaljšanim sproščanjem, ali skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 84 (3 pakiranja po 28) tablet s podaljšanim sproščanjem.

Plastenke iz HDPE s sušilnim sredstvom in polipropilensko zaporko v škatli, ki vsebujejo 30 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Velikost pakiranja: 1 plastenka (30 tablet s podaljšanim sproščanjem) ali 3 plastenke (90 tablet s podaljšanim sproščanjem).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Polivinilklorid/polietilen/poliklorotrifluoroetilen-aluminijski koledarski pretisni omoti v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 98 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Plastenke iz HDPE s sušilnim sredstvom in polipropilensko zaporko v škatli, ki vsebujejo 30 tablet s podaljšanim sproščanjem. Velikost pakiranja: 1 plastenka (30 tablet s podaljšanim sproščanjem) ali 3 plastenke (90 tablet s podaljšanim sproščanjem).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Polivinilklorid/polietilen/poliklorotrifluoroetilen-aluminijski koledarski pretisni omoti v pakiranjih, ki vsebujejo 28 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Plastenke iz HDPE s sušilnim sredstvom in polipropilensko zaporko v škatli, ki vsebujejo 28 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu lahko ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

EU/1/19/1404/005  
EU/1/19/1404/006  
EU/1/19/1404/007  
EU/1/19/1404/008  
EU/1/19/1404/009  
EU/1/19/1404/010  
EU/1/19/1404/011

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. december 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

in

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila RINVOQ na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Cilj programa je povečanje ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in bolnikov glede tveganj za resne in oportunistične okužbe, vključno s tuberkulozo (TB), herpes zoster, malformacije ploda (tveganje v času nosečnosti), MACE, VTE in maligne bolezni ter kako ovladovati ta tveganja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo RINVOQ na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo RINVOQ, imeli dostop do/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

**Izobraževalno gradivo za zdravnike** mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Kartico za bolnika

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Splošen uvodni del, ki vsebuje pomembne informacije za zdravstvene delavce, ki so v pomoč pri pogovoru z bolniki, katerim zdravnik predpiše upadacitinib. Vodnik seznanja tudi z ukrepi, ki jih je mogoče uporabiti za zmanjševanje ključnih varnostnih tveganj pri uporabi upadacitiniba.
- Informacije o indikacijah in odmerjanju s poudarkom, pri katerih bolnikih se lahko uporablja upadacitinib.
- Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več
  - informacije o tveganjih pri teh bolnikih in uporabi odmerka 15 mg
- Informacije za zdravstvene delavce o seznanjanju bolnikov s pomenom kartice za bolnika.
- *Tveganje za resne in oportunistične okužbe, vključno s tuberkulozo*
  - informacije o tveganju za pojav okužb med zdravljenjem z upadacitinibom,
  - informacije o povečanem tveganju za resne okužbe pri bolnikih, starih 65 let in več,
  - podrobnejše informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za pojav okužb s specifičnimi kliničnimi ukrepi (katere laboratorijske parametre je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja z upadacitinibom, presejanje za tuberkulozo (TB) in imunizacija bolnikov skladno z lokalnimi smernicami ter prenehanje uporabe upadacitiniba v primeru razvoja okužbe),
  - informacije o izogibanju uporabe živih cepiv (npr. Zostavax) pred in med zdravljenjem z upadacitinibom,
  - podrobnejše informacije o svetovanju bolnikom glede znakov/simptomov okužbe, na katere morajo biti pozorni, da lahko hitro poiščejo medicinsko pomoč.
- *Tveganje za herpes zoster*
  - informacije o tveganju za herpes zoster med zdravljenjem z upadacitinibom,
  - podrobnejše informacije o svetovanju bolnikom glede znakov/simptomov okužbe, na katere morajo biti pozorni, da lahko hitro poiščejo medicinsko pomoč.
- *Tveganje za malformacije ploda*
  - informacije o teratogenosti upadacitiniba pri živalih,
  - podrobnejše informacije o tem, kako zmanjšati tveganje izpostavljenosti med nosečnostjo za bolnice v rodni dobi na podlagi sledečega: upadacitinib je med nosečnostjo kontraindiciran, bolnicam v rodni dobi je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 4 tedne po zadnjem prejetem odmerku



upadacitiniba, bolnicam je treba svetovati tudi, da svojega zdravnika nemudoma obvestijo, če mislijo, da so noseče, ali v primeru potrjene nosečnosti.

- *Tveganje za MACE*
  - pri bolnikih z velikim tveganjem za MACE, se sme upadacitinib uporabljati le, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja; navedeni morajo biti primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje,
  - informacije o tveganju za hiperlipidemijo med zdravljenjem z upadacitinibom,
  - podrobnejše informacije o spremljanju ravni lipidov in obvladovanju zvišanih ravni lipidov v skladu s kliničnimi smernicami.
- *Tveganje za VTE*
  - primeri dejavnikov tveganja, ki pri bolniku lahko povečajo tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) in je zato pri potrebna previdnost pri uporabi upadacitiniba,
  - previdna uporaba pri bolnikih z velikim tveganjem med zdravljenjem z upadacitinibom,
  - informacije o tem, da je treba bolnike redno ocenjevati glede sprememb v tveganju za VTE,
  - informacije o potrebnem prenehanju uporabe upadacitiniba, ovrednotenju in ustreznem zdravljenju VTE, če se razvijejo klinični znaki globoke venske tromboze ali pljučne embolije.
- *Tveganje za maligne bolezni*
  - pri bolnikih z velikim tveganjem za maligne bolezni, se sme upadacitinib uporabljati le, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja; navedeni morajo biti primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje,
  - opomnik glede potrebe po rednih pregledih kože bolnikov.
- *Tveganje za gastrointestinalne perforacije*
  - upadacitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za gastrointestinalne perforacije; navedeni morajo biti primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja tveganje,
  - opomnik, da je treba bolnike, pri katerih se pojavijo novi trebušni znaki in simptomi, nemudoma pregledati za zgodnjo identifikacijo divertikulitisa ali gastrointestinalne perforacije.

## **Informacije o uporabi upadacitiniba pri zmernem do hudem atopijskem dermatitisu**

### **Odmerek 30 mg upadacitiniba pri atopijskem dermatitisu**

- informacije o povečanju resnih okužb in herpesa zostra pri jemanju upadacitiniba, v odvisnosti od odmerka,
- informacije o večjem številu primerov nemelanomskega raka kože in malignih bolezni, v odvisnosti od odmerka,
- informacije o zvišanju lipidov v plazmi pri jemanju upadacitiniba, v odvisnosti od odmerka,
- informacije, da se je herpetični ekcem pojavil pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib, pri čemer je bila pogostnost približno enaka pri bolnikih, ki so prejeli upadacitinib v odmerku 15 mg ali 30 mg,
- informacije, da 30-mg odmerek pri nekaterih skupinah bolnikov ni priporočljiv (bolniki s hudo okvaro ledvic in bolniki, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4),
- informacije, da je pri zdravljenju treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek upadacitiniba.

### **Uporaba upadacitiniba pri mladostnikih, starih 12 let in več**

- Opomnik, da je pri mladostnikih mogoče razmisliti o uporabi oslabljenih živih cepivih (npr. norice, MMR, BCG), glede na lokalne smernice. Informacije, da se teh cepiv ne uporablja neposredno pred ali med zdravljenjem z upadacitinibom.

- Informacije, da je treba mladostnike opozoriti na možna tveganja v času nosečnosti in na ustrezno uporabo učinkovite kontracepcije.
- Če mladostnica še ni imela menarhe, opomnik za mladostnico ali skrbnika, da je treba o pojavu menarhe obvestiti zdravnika.

### **Informacije o uporabi upadacitiniba pri zmernem do hudem ulceroznem kolitisu (UC) ali Crohnovi bolezni (CD)**

- Opomnik, da je treba na označevanju zdravila preveriti odmerjanje za indukcijo in vzdrževanje.
- Informacije o povečanju resnih okužb in herpesa zostra pri jemanju upadacitiniba, v odvisnosti od odmerka.
- Informacije o večjem številu primerov nemelanomskega raka kože in malignih bolezni, v odvisnosti od odmerka.
- Opomnik o indukcijskem in vzdrževalnem odmerku pri nekaterih populacijah (bolniki, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, in bolniki s hudo okvaro ledvic).
- Informacije, da je pri vzdrževalnem zdravljenju treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek upadacitiniba.

Vključena bodo navodila glede poročanja neželenih učinkov.

Vključena bodo navodila glede dostopa do informacij za zdravstvene delavce v digitalni obliki, če je primerno.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo
- Kartico za bolnika
- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
  - Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal upadacitinib
  - Informacijo, da mora imeti bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in jo mora pokazati vsem zdravstvenim delavcem, vključenim v njegovo oskrbo (tj. zdravnikom, ki ne predpisujejo upadacitiniba, zdravstvenim delavcem nujne medicinske pomoči itn.)
  - Opis znakov oziroma simptomov okužb, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč svojega zdravnika:
    - Informacije za bolnike in zdravstvene delavce glede tveganja pri uporabi živih cepiv, če so ta uporabljena med zdravljenjem z upadacitinibom. Navedeni so primeri živih cepiv.
  - Opis ciljnih tveganj, ki jih morajo poznati bolnik in zdravstveni delavci, vključeni v njegovo oskrbo, kar vključuje:
    - Tveganje za bolezen srca:
      - Opis znakov oziroma simptomov bolezni srca, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravnika
  - Opozorilo glede uporabe kontracepcije, saj je upadacitinib kontraindiciran med nosečnostjo, in navodilo naj obvestijo svojega zdravnika v primeru, da bolnica med jemanjem upadacitiniba zanosi
  - Opis znakov/simptomov globoke venske tromboze ali pljučne embolije, na katere mora biti pozoren bolnik, da lahko poišče pomoč zdravnika
  - Opomnik glede tveganja za nastanek raka. Opomnik glede tveganja za nastanek kožnega raka, da mora bolnik obvestiti zdravnika, če opazi kakršno koli novo tvorbo na koži.
  - Tveganje za luknjo v črevesju – opis znakov/simptomov, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravnika

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla s pretisnimi omoti (posamezna škatla)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rinqoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla za skupno pakiranje s 84 tabletami (z modrim okencem)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupno pakiranje: 84 (3 pakiranja po 28) tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Notranja škatla za skupno pakiranje s 84 tabletami (brez modrega okenca)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s podaljšanim sproščanjem.  
Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla z 98 tabletami

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 tablet s podaljšanim sproščanjem.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Notranja škatla z 49 tabletami (za pakiranje z 98 tabletami)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

49 tablet s podaljšanim sproščanjem.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za plastenko (30 in 90 v pakiranju)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem  
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

### Nalepka na plastenki

#### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Pomembno odpreti

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla s pretisnimi omoti (posamezna škatla)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla z 98 tabletami

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 tablet s podaljšanim sproščanjem.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Notranja škatla z 49 tabletami (za pakiranje z 98 tabletami)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

49 tablet s podaljšanim sproščanjem.

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za plastenko (30 in 90 v pakiranju)

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem  
90 tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rinvoq 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

### Nalepka na plastenki

#### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet s podaljšanim sproščanjem

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Pomembno odpreti

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Pretisni omot/škatla za platenko

### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 45 mg upadacitiniba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s podaljšanim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Vstavite QR-kodo

Za več informacij in za podporo v zvezi z jemanjem zdravila RINVOQ obiščite [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1404/010  
EU/1/19/1404/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rinqo 45 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

## PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

### Nalepka na plastenki

#### 1. IME ZDRAVILA

RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
upadacitinib

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 45 mg upadacitiniba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet s podaljšanim sproščanjem

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**Tablet ne grizite, ne drobite in ne lomite. Pogoltnite jih cele.**

**Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.**

Pomembno odpreti

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki, ki mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logo)

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
**RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
**RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**

upadacitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo RINVOQ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RINVOQ
3. Kako jemati zdravilo RINVOQ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RINVOQ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo RINVOQ in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo RINVOQ vsebuje učinkovino upadacitinib. Ta spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze. Zdravilo RINVOQ v telesu zmanjša aktivnost encima, imenovanega "Janusova kinaza", kar pomaga zmanjšati vnetje pri naslednjih boleznih:

- Revmatoidni artritis
- Psoriatični artritis
- Aksialni spondiloartritis
  - Neradiografski aksialni spondiloartritis
  - Ankilozirajoči spondilitis (AS, radiografski aksialni spondiloartritis)
- Atopijski dermatitis
- Ulcerozni kolitis
- Crohnova bolezen

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih oseb z revmatoidnim artritisom. Revmatoidni artritis je bolezen, ki povzroči vnetje sklepov. Če imate zmerno do zelo aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga zdravila, od katerih je eno po navadi metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo RINVOQ, bodisi samo bodisi v kombinaciji z metotreksatom.

Zdravilo RINVOQ lahko pomaga zmanjšati bolečine, okorelost in oteklost sklepov in zmanjšati utrujenost, lahko pa tudi pomaga upočasniti okvaro kosti in hrustanca v sklepih. Ti učinki lahko olajšajo opravljanje običajnih vsakdanjih dejavnosti in tako izboljšajo kakovost vašega življenja.

#### Psoriatični artritis

Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih oseb s psoriatičnim artritisom. Psoriatični artritis je bolezen, ki povzroči vnetje sklepov in luskavico. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zdravljenje psoriatičnega artritisa dobili zdravilo RINVOQ, bodisi samo bodisi v kombinaciji z metotreksatom.

Zdravilo RINVOQ lahko pomaga zmanjšati bolečine, okorelost in oteklost sklepov ter njihove okolice, bolečine in okorelost hrbtenice, luskavični kožni izpuščaji in utrujenost, lahko pa tudi pomaga upočasniti okvaro kosti in hrustanca v sklepih. Ti učinki lahko olajšajo opravljanje običajnih vsakdanjih dejavnosti in tako izboljšajo kakovost vašega življenja.

#### Aksialni spondiloartritis (neradiografski aksialni spondiloartritis in ankilozirajoči spondilitis)

Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih oseb z aksialnim spondiloartritisom. Aksialni spondiloartritis je bolezen, ki pretežno povzroča vnetje hrbtenice. Če imate aktiven aksialni spondiloartritis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zdravljenje aksialnega spondiloartritisa dobili zdravilo RINVOQ.

Zdravilo RINVOQ lahko pomaga zmanjšati bolečine v hrbtu, okorelost in vnetje hrbtenice. Ti učinki lahko olajšajo opravljanje običajnih vsakdanjih dejavnosti in tako izboljšajo kakovost vašega življenja.

#### Atopijski dermatitis

Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in več, z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, ki je imenovan tudi atopijski ekcem. Zdravilo RINVOQ se lahko uporablja skupaj z zdravili za ekcem, ki se nanesejo na kožo, ali pa se uporablja samostojno.

Jemanje zdravila RINVOQ lahko izboljša stanje vaše kože ter zmanjša srbenje in zagone bolezni. Zdravilo RINVOQ lahko pomaga izboljšati simptome bolečine, tesnobe in depresije, ki jih lahko imajo ljudje z atopijskim dermatitisom. Zdravilo RINVOQ lahko pomaga tudi izboljšati motnje spanja in splošno kakovost življenja.

#### Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesja. Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih z ulceroznim kolitisom, ki se niso dovolj dobro odzvali na predhodno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravilo RINVOQ lahko pripomore k zmanjšanju znakov in simptomov bolezni, vključno s krvavim blatom, bolečinami v trebuhu ter nujo in številom potreb po odvajanju blata. Ti učinki vam lahko omogočijo opravljanje običajnih vsakdanjih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

#### Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen, ki lahko prizadene kateri koli del prebavil, najpogosteje pa črevo. Zdravilo RINVOQ se uporablja za zdravljenje odraslih s Crohnovo boleznijo, ki se niso dovolj dobro odzvali na predhodno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Zdravilo RINVOQ lahko pripomore k zmanjšanju znakov in simptomov bolezni, vključno z nujo in številom potreb po odvajanju blata, bolečinami v trebuhu in vnetjem črevesne sluznice. Ti učinki vam lahko omogočijo opravljanje običajnih vsakdanjih dejavnosti in zmanjšajo utrujenost.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RINVOQ

### Ne jemljite zdravila RINVOQ

- če ste alergični na upadacitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate kakšno hudo okužbo (na primer pljučnico ali bakterijsko okužbo kože).
- če imate aktivno tuberkulozo (TB).
- če imate resne težave z jetri.
- če ste noseči (glejte poglavje Nosečnost, dojenje in kontracepcija).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom RINVOQ in med zdravljenjem z njim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kakšno okužbo ali če imate okužbe pogosto. Obvestite zdravnika, če imate simptome, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek večje utrujenosti kot običajno ali težave z zobmi, saj so to lahko znaki okužbe. Zdravilo RINVOQ lahko zmanjša sposobnost telesa za premagovanje okužb ter poslabša obstoječo okužbo ali poveča verjetnost, da zbolite za novo okužbo. Če imate sladkorno bolezen ali ste stari 65 let in več, je verjetnost, da zbolite za okužbami, večja.
- če ste imeli tuberkulozo, ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki ima tuberkulozo. Zdravnik vam bo pred uvedbo zdravljenja z zdravilom RINVOQ opravil testiranje za tuberkulozo; takšno testiranje vam lahko med zdravljenjem ponovi.
- če ste imeli okužbo s herpesom zostrom (pasovcem), kajti zdravilo RINVOQ lahko omogoči njegovo ponovitev. Zdravnika morate obvestiti, če se vam pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, kajti to so lahko znaki pasovca.
- če ste kdaj imeli hepatitis B ali C.
- če ste nedavno opravili kakšno cepljenje (imunizacijo), ali če cepljenje načrtujete – med uporabo zdravila RINVOQ namreč ni priporočljivo dobiti živih cepiv.
- če imate ali ste v preteklosti imeli raka, kadite ali ste kadili v preteklosti, ker se bo zdravnik pogovoril z vami o tem, ali je zdravilo RINVOQ primerno za vas.
- pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo RINVOQ, je bil opažen nemelanomski rak kože. Zdravnik vam lahko priporoči redne preglede kože med jemanjem zdravila RINVOQ. Obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži oziroma se spremeni videz obstoječih kožnih sprememb.
- če imate ali ste imeli težave s srcem, ker se bo zdravnik pogovoril z vami o tem, ali je zdravilo RINVOQ primerno za vas.
- če vam jetra ne delujejo, kot bi bilo treba.
- če ste v preteklosti imeli krvne strdke v venah nog (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija) oziroma če pri vas obstaja višje tveganje za razvoj teh simptomov (npr. če ste nedavno imeli večji kirurški poseg, če uporabljate hormonsko kontracepcijo/hormonsko nadomestno zdravljenje, če je vam ali vašim bližnjim sorodnikom diagnosticirana motnja strjevanja krvi). Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravilo RINVOQ primerno za vas. Zdravnika morate obvestiti, če se vam nenadoma pojavi zasoplost ali težave z dihanjem, bolečine v prsnem košu ali bolečine v zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečine v nogi ali občutljivost oziroma pordelost ali sprememba barve noge ali roke, kajti to so lahko znaki krvnih strdkov v venah.
- če imate težave z ledvicami.
- če imate nepojasnjene bolečine v trebuhu, imate ali ste imeli divertikulitis (boleče vnetje žepkov v črevesni sluznici) ali razjede v želodcu ali črevesju, ali jemljete nesteroidna protivnetna zdravila.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- simptomi, kot je izpuščaj (koprivnica), oteženo dihanje ali otekanje ustnic, jezika ali žrela, lahko pomenijo alergijsko reakcijo. Pri nekaterih osebah, ki so jemale zdravilo RINVOQ, je prišlo do resnih alergijskih reakcij. Če med zdravljenjem z zdravilom RINVOQ pride do katerega koli od teh simptomov, prenehajte jemati zdravilo RINVOQ in takoj poiščite nujno medicinsko pomoč;
- hude bolečine v želodcu, ki jih spremljajo vročina, slabost in bruhanje.

### **Preiskave krvi**

Pred začetkom jemanja zdravila RINVOQ ali med jemanjem tega zdravila boste morali opraviti preiskave krvi. Z njimi bodo preverili, ali imate majhno število rdečih krvnih celic (anemijo), majhno število belih krvnih celic (nevtropenijo ali limfopenijo), zvišane maščobe v krvi (holesterol) ali zvišane jetrne encime. Namen teh preiskav je preveriti, da vam zdravljenje z zdravilom RINVOQ ne povzroča težav.

### **Starejše osebe**

Pri bolnikih, starih 65 let in več, je večja pogostnost okužb. Takoj ko opazite kakršnekoli znake ali simptome okužbe, o tem obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, starih 65 let in več, lahko obstaja višje tveganje za okužbe, težave s srcem, vključno s srčno kapjo, in nekatere vrste raka. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravilo RINVOQ primerno za vas.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila RINVOQ pri otrocih, mlajših od 12 let, ali mladostnikih, lažjih od 30 kg, z atopijskim dermatitisom ni priporočljiva, ker zdravilo pri teh bolnikih ni raziskano.

Uporaba zdravila RINVOQ pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, aksialnim spondiloartritisom (neradiografskim aksialnim spondiloartritisom in ankilozirajočim spondilitisom), ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo ni priporočljiva, ker zdravilo v tej starostni skupini ni raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo RINVOQ**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila namreč lahko poslabšajo delovanje zdravila RINVOQ ali povečajo tveganje za neželene učinke. Zelo pomembno je, da se posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete kaj od naslednjega:

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. itrakonazol, posakonazol ali vorikonazol)
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. klaritromicin).
- zdravila za zdravljenje Cushingovega sindroma (npr. ketokonazol).
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (npr. rifampicin)
- zdravila za zdravljenje napadov krčev (npr. fenitoin)
- zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (npr. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin in takrolimus).
- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za gastrointestinalno perforacijo (ta se pojavi, ko gre luknja v celoti skozi želodec, debelo črevo ali tanko črevo) ali divertikulitis, na primer nesteroidna protivnetna zdravila (običajno se uporabljajo za zdravljenje bolečih in/ali vnetnih stanj mišic ali sklepov) in/ali opioidi (za zdravljenje hude bolečine) in/ali kortikosteroidi (običajno se uporabljajo za zdravljenje vnetnih stanj).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo RINVOQ.

### **Nosečnost, dojenje in kontracepcija**

#### Nosečnost

Zdravila RINVOQ se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

#### Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. V obdobju dojenja ne smete uporabljati zdravila RINVOQ, ker ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Vi in vaš zdravnik morata odločiti, ali boste dojili ali jemali zdravilo RINVOQ. Ne smete narediti obojega.



### Kontracepcija

Če ste ženska v rodni dobi, morate za preprečitev nosečnosti med jemanjem zdravila RINVOQ in vsaj še 4 tedne po zadnjem odmerku zdravila RINVOQ uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med tem časom zanosite, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Če vaša hči med jemanjem zdravila RINVOQ dobi prvo menstruacijo, morate o tem obvestiti zdravnika.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo RINVOQ ne vpliva oz. ima omejen vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo RINVOQ**

**Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko jemati**

Če imate revmatoidni artritis, psoriatični artritis ali aksialni spondiloartritis (neradiografski aksialni spondiloartritis in ankilozirajoči spondilitis)

Priporočeni odmerek je ena 15-mg tableta enkrat na dan.

Če imate atopijski dermatitis

*Odrasle osebe:*

Priporočeni odmerek je 15 mg ali 30 mg, kot vam ga je predpisal osebni zdravnik, v obliki ene tablete enkrat na dan. Zdravnik vam lahko odmerek poveča ali zmanjša, odvisno od tega, kako dobro zdravilo deluje.

*Starejši:*

Če ste stari 65 let in več, je priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan.

*Mladostniki (od 12 do 17 let) s telesno maso najmanj 30 kg:*

Priporočeni odmerek je ena 15-mg tableta enkrat na dan.

Če imate ulcerozni kolitis

Priporočeni odmerek je ena 45-mg tableta enkrat na dan 8 tednov. Zdravnik se lahko odloči, da bo prvotno dajanje odmerka 45 mg podaljšal še za 8 tednov (za skupno 16 tednov). Nato se bo pri dolgotrajnem zdravljenju dajala ena 15-mg ali ena 30-mg tableta enkrat na dan. Zdravnik vam lahko poveča ali zmanjša odmerek, odvisno od vašega odziva na zdravilo.

*Starejši:*

Če ste stari 65 let in več, je za dolgotrajno zdravljenje priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan.

Če imate težave z ledvicami ali imate predpisana nekatera druga zdravila, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

Če imate Crohnovo bolezen

Priporočeni odmerek je ena 45-mg tableta enkrat na dan 12 tednov. Sledi ena 15-mg ali ena 30-mg tableta enkrat na dan za dolgotrajno zdravljenje. Zdravnik vam lahko poveča ali zmanjša odmerek, odvisno od vašega odziva na zdravilo.

### *Starejši:*

Če ste stari 65 let in več, je za dolgotrajno zdravljenje priporočeni odmerek 15 mg enkrat na dan.

Če imate težave z ledvicami ali imate predpisana nekatera druga zdravila, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

### **Kako jemati**

- Tableto zaužijte celo z vodo. Preden tableto zaužijete, je ne smete razdeliti, zdrobiti, zgristi ali prelomiti: to namreč lahko vpliva na to, koliko zdravila vstopi v vaše telo.
- Da se boste lažje spomnili vzeti zdravilo RINVOQ, ga vzemite vsak dan ob istem času.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Sušilnega sredstva ne smete zaužiti.
- Med jemanjem zdravila RINVOQ (ali zdravljenjem z njim) se izogibajte hrani oziroma pijači, ki vsebuje grenivko, ker lahko poveča količino zdravila v vašem telesu in s tem poveča verjetnost neželenih učinkov.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila RINVOQ, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RINVOQ, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se vam lahko nekateri neželeni učinki, navedeni v poglavju 4.

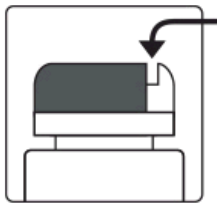
### **Če ste pozabili vzeti zdravilo RINVOQ**

- Če izpustite odmerek, ga vzemite, čim se spomnite.
- Če odmerka niste vzeli že ves dan, preprosto preskočite izpuščeni odmerek in naslednji dan vzemite en sam odmerek, kot po navadi.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

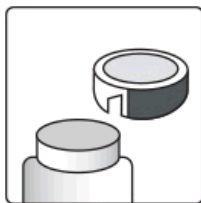
### **Če ste prenehali jemati zdravilo RINVOQ**

Ne prenehajte jemati zdravila RINVOQ, če vam tega ne naroči zdravnik.

### **Kako odprete platenko**



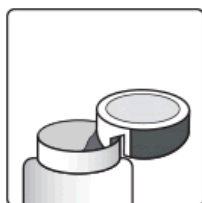
**Pripomoček za rezanje folije – na pokrovčku plastenke**



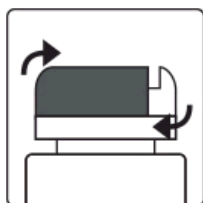
### 1. Kako predrete folijo

**1a.** Pokrovček odstranite s plastenke tako, da ga pritisnete navzdol in ga med pritiskanjem zasučete v smeri, nasprotni urinemu kazalcu.

**1b.** Obrnite pokrovček in namestite pripomoček za rezanje ob rob zapečatenе folije.



**2.** Potisnite navzdol, da boste naredili luknjo v folijo in pomikajte pripomoček za rezanje okrog roba folije, da jo boste še naprej prerezali.



**3.** Ko imate tableto, namestite pokrovček nazaj in plastenko zaprite.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo RINVOQ neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Resni neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavijo kakšni znaki:

- okužbe, na primer pasovec ali boleč kožni izpuščaj z mehurji (herpes zoster) – pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužbe pljuč (pljučnica), ki lahko povzroči težko dihanje, zvišano telesno temperaturo in kašelj s sluzjo – pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- okužbe krvi (sepsa) – občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- alergijske reakcije (tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, otekanje ustnic, jezika ali žrela, koprivnica) – občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

### Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe žrela in nosu
- akne

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nemelanomski rak kože
- kašelj
- zvišana telesna temperatura

- herpes na ustnicah (herpes simpleks)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- zvišanje encima, imenovanega kreatin-kinaza; pokaže se na preiskavah krvi
- majhno število belih krvnih celic; pokaže se na preiskavah krvi
- zvišana koncentracija holesterola (vrsta maščob v krvi); pokaže se na preiskavah krvi
- zvišanje jetrnih encimov; pokaže se na preiskavah krvi (znak težav z jetri)
- povečanje telesne mase
- vnetje (otekanje) lasnih mešičkov
- gripa (influenca)
- anemija
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- utrujenost (občutek neobičajne utrujenosti in šibkosti)
- glavobol
- koprivnica (urtikarija)
- okužba sečil
- izpuščaj

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- glivična okužba v ustih (bele lise v ustih)
- zvišana koncentracija trigliceridov (vrsta maščob) v krvi; pokaže se na preiskavah krvi
- divertikulitis (boleče vnetje majhnih žepov v sluznici črevesja)
- gastrointestinalna perforacija (luknja v črevesju)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila RINVOQ**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu nalepki in na škatli poleg oznake "EXP".

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu ali plastenki; pokrovček plastenke naj bo tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo RINVOQ**

Učinkovina je upadacitinib.

#### RINVOQ 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

- Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 15 mg upadacitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, manitol, vinska kislina, hipromeloza, silicijev dioksid (koloidni, brezvodni), magnezijev stearat.
  - Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

#### RINVOQ 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

- Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 30 mg upadacitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, manitol, vinska kislina, hipromeloza, silicijev dioksid (koloidni, brezvodni), magnezijev stearat.
  - Filmska obloga: polivinil alkohol, makrogol, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172).

#### RINVOQ 45 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

- Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje upadacitinib hemihidrat v količini, ki ustreza 45 mg upadacitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, manitol, vinska kislina, hipromeloza, silicijev dioksid (koloidni, brezvodni), magnezijev stearat.
  - Filmska obloga: polivinil alkohol, makrogol, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

#### **Izgled zdravila RINVOQ in vsebina pakiranja**

##### 15-mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem

15-mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem so vijoličaste, podolgovate, na obeh straneh izbočene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a15".

Tablete so na voljo v pretisnih omotih ali platenkah.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 98 tablet s podaljšanim sproščanjem, in skupnih pakiranjih s 84 tabletami s podaljšanim sproščanjem; skupna pakiranja so sestavljena iz 3 kartonskih škatel, od teh vsaka vsebuje 28 tablet s podaljšanim sproščanjem.

En koledarski pretisni omot vsebuje 7 tablet.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v platenkah s sušilnim sredstvom; platenke vsebujejo 30 tablet s podaljšanim sproščanjem in vsako pakiranje vsebuje 1 platenko (pakiranje s 30 tabletami) ali 3 platenke (pakiranje z 90 tabletami).

##### 30-mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem

30-mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem so rdeče, podolgovate, na obeh straneh izbočene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a30".

Tablete so na voljo v pretisnih omotih ali platenkah.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 98 tablet s podaljšanim sproščanjem. En koledarski pretisni omot vsebuje 7 tablet.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v platenkah s sušilnim sredstvom; platenke vsebujejo 30 tablet s podaljšanim sproščanjem in vsako pakiranje vsebuje 1 platenko (pakiranje s 30 tabletami) ali 3 platenke (pakiranje z 90 tabletami).

#### 45 mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem

45-mg tablete zdravila RINVOQ s podaljšanim sproščanjem so rumene do lisasto rumene, podolgovate, na obeh straneh izbočene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "a45".

Tablete so na voljo v pretisnih omotih ali platenkah.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 tablet s podaljšanim sproščanjem. En koledarski pretisni omot vsebuje 7 tablet.

Zdravilo RINVOQ je na voljo v platenkah s sušilnim sredstvom; platenke vsebujejo 28 tablet s podaljšanim sproščanjem in vsako pakiranje vsebuje 1 platenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

#### **Izdelovalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.:+359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.

Podrobne in posodobljene informacije o zdravilu so vam na voljo tudi, če s pametnim telefonom skenirate QR-kodo, ki je spodaj in na zunanji ovojnini. Iste informacije so na voljo tudi na naslednjem URL: [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu).

Vstavite QR-kodo

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v **<Braillovi pisavi>**, **<velikem tisku>** ali **<zvočnem posnetku>** se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.