

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Lillad 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a15”.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Punased 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a30”.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kollased kuni kollasekirjud 14 × 8 mm piklikud kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a45”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (*Disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. RINVOQ'i võib kasutada monoterapijana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

RINVOQ on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. RINVOQ'i võib kasutada monoterapijana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit (nr-axSpA)

RINVOQ on näidustatud aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on objektiivsed põletikunäitajad, mida näitavad C-reaktiivse valgu (CRP) sisalduse suurendamine veres ja/või magnetresonantsuuring (MRT), ning kelle haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA).

Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)

RINVOQ on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav.

Hiidrakuline arteriit

RINVOQ on näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

Atoopiline dermatiit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanutele ning noorukitele alates 12 aasta vanusest, kes vajavad süsteemset ravi.

Haavandiline koliit

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus on olnud ebapiisav või kadunud või kes ei talu tavapärasest ravi või bioloogilist ravimit.

Crohni tõbi

RINVOQ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus on olnud ebapiisav või kadunud või kes ei talu tavapärasest ravi või bioloogilist ravimit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi upadatsitiniibiga tohivad alustada ja seda peavad jälgima arstid, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimise ja raviga, mille puhul upadatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit

Upadatsitiniibi soovitatav annus on 15 mg üks kord ööpäevas.

Aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata kliinilist ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Mõnedel patsientidel, kellel algul saavutatakse osaline ravivastus, võib ravi jätkamisel edaspidine kasu ilmned pärast 16. nädalat.

Hiidrakuline artriit

Upadatsitiniibi soovitatav annus on 15 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis vähenevas annuses kortikosteroididega. Upadatsitiniibi ei tohi monoterapiiana kasutada ägenemiste raviks (vt lõik 4.4).

Hiidrakulise artriidi kroonilise iseloomu tõttu võib pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkata ravi upadatsitiniibiga monoterapiiana 15 mg üks kord ööpäevas. Ravi jätkamisel pärast 52. nädalat tuleb lähtuda haiguse aktiivsusest, arsti otsusest ja patsiendi valikust.

Atoopiline dermatiit

Upadatsitiniibi soovitatav annus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas, lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk venoosse trombemboolia (VTE), raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv suure haiguskoormusega patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või patsientidele, kelle ravivastus annusele 15 mg üks kord ööpäevas on ebapiisav.
- Noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat) kehakaaluga vähemalt 30 kg on soovitatav annus 15 mg. Kui patsiendi ravivastus on ebapiisav annusele 15 mg üks kord ööpäevas, võib annust suurendada kuni 30 mg üks kord ööpäevas.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ja vanemad on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Samaaegsed paiksed ravimeetodid

Upadatsitiniibi võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid võib kasutada tundlikes piirkondades nagu nägu, kael ning voltidevahelistes ja suguelundite piirkondades.

Kõigil patsientidel, kellel pärast 12-nädalast ravi ei täheldata terapeutilist kasu, tuleb kaaluda upadatsitiniibiga ravi lõpetamist.

Haavandiline koliit

Induktsioonravi

Upadatsitiniibi soovitatav induktsioonravi annus on 45 mg üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul. Patsientidel, kelle ravis 8. nädalaks piisavat kasu ei saavutata, võib jätkata 45 mg upadatsitiniibi manustamist üks kord ööpäevas veel 8 nädala jooksul (vt lõik 5.1). Patsientidel, kellel 16. nädalaks ravist saadava kasu kohta tõendeid ei ole, tuleb ravi upadatsitiniibiga lõpetada.

Säilitusravi

Upadatsitiniibi soovitatav säilitusannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv näiteks suure haiguskoormusega või 16-nädalast induktsioonravi vajavatele patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski VTE, MACE ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või kes ei saa ravist annusega 15 mg üks kord ööpäevas piisavat kasu.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ja vanemad on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus upadatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega vastavalt standardravi juhenditele.

Crohni tõbi

Induktsioonravi

Upadatsitiniibi soovitatav induktsioonravi annus on 45 mg üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul.

Patsientidel, kellel pärast algset 12-nädalast induktsioonravi piisavat kasu ei saavutata, võib kaaluda induktsioonravi pikendamist, manustades upadatsitiniibi annuses 30 mg üks kord ööpäevas veel 12 nädala jooksul. Patsientidel, kellel 24. nädalaks ravist saadava kasu kohta tõendeid ei ole, tuleb ravi upadatsitiniibiga lõpetada.

Säilitusravi

Upadatsitiniibi soovitatav säilitusravi annus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas lähtudes patsiendi individuaalsest seisundist.

- Annus 15 mg on soovitatav patsientidele, kellel on suurenenud risk venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks (vt lõik 4.4).
- Annus 30 mg üks kord ööpäevas võib olla sobiv suure haiguskoormusega patsientidele, kellel ei ole suurenenud riski venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja pahaloomulise kasvaja tekkeks (vt lõik 4.4) või kes ei saa ravist annusega 15 mg üks kord ööpäevas piisavat kasu.
- Säilitusannusena tuleb kasutada väikseimat tõhusat annust, millega ravivastus püsib.

Patsientidel vanuses 65 aastat ja vanemad on soovitatav säilitusravi annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus upadatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega vastavalt standardravi juhenditele.

Koostoimed

Soovitatav induktsioonravi annus haavandilise koliidiga ja Crohni tõvega patsientidele, kes kasutavad tugevatoimelisi tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitoreid (nt ketokonasool, klaritromütsiin), on 30 mg üks kord ööpäevas ja soovitatav säilitusannus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Manustamise alustamine

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on $< 1 \times 10^9$ rakku/l või hemoglobiini (Hb) tase on < 8 g/dl (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Manustamise katkestamine

Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, seniks kui see on saadud kontrolli alla.

Annustamise katkestamine võib olla vajalik laboratoorsete näitajate kõrvalekallete ohjamiseks, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1 Laborianalüüsid ja jälgimisjuhised

Laborianalüüsid	Tegevus	Jälgimisjuhised
Neutrofiilide üldarv (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ANC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	Hinnata seda ravi alguses ja seejärel mitte hiljem kui 12 nädalat pärast ravi algust. Seejärel hinnata ravi vältel vastavalt individuaalse patsiendi jälgimisskeemile.
Lümfotsüütide üldarv (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ALC on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ALC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Hemoglobiin (Hb)	Ravi tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl, ravi võib jätkata, kui Hb tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Maksa transaminaasid	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kui kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust.	Hinnata näitajaid ravi alguses ja seejärel patsiendi rutiinse jälgimisskeemi alusel.
Lipiidid	Patsiente tuleb ravida hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhiste järgi.	Hinnata 12 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhendite järgi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit
75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 4.4).

Atoopiline dermatiit

Atoopilise dermatiidi korral ei soovitata 65-aastastele ja vanematele patsientidele suuremaid annuseid kui 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole soovitatav kasutada haavandilise koliidi ja Crohni tõve säilitusraviks suuremaid annuseid kui 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Upadatsitiniibi ohutust ja efektiivsust 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole veel tõestatud.

Neerukahjustus

Annuse kohaldamine kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Upadatsitiniibi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel on andmed piiratud (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatlikult, nagu tabelis 2 kirjeldatud. Upadatsitiniibi kasutamist lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning seda ei ole seetõttu soovitatav neil patsientidel kasutada.

Tabel 2 Soovitatav annus raske neerukahjustuse korral^a

Näidustus	Soovitatav annus üks kord ööpäevas
Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, hiidrakuline arteriit, atoopiline dermatiit	15 mg
Haavandiline koliit, Crohni tõbi	Induktsioonravi: 30 mg
	Säilitusravi: 15 mg
^a hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 15 kuni < 30 ml/min/1,73 m ²	

Maksakahjustus

Annuse kohaldamine kerge (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Upadatsitiniibi ei tohi kasutada raske (Child-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

RINVOQ'i ohutus ja efektiivsus atoopilise dermatiidiga lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

RINVOQ'i ohutus ja efektiivsus reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Puudub RINVOQ'i asjakohane kasutus lastel hiidrakulise arteriidi näidustusel.

Manustamisviis

RINVOQ'i tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma suvalisel ajal päeva jooksul. Tabletid tuleb alla neelata tervelt ja neid ei tohi poolitada, purustada ega närida, tagamaks, et kogu annus manustatakse õigesti.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB) või aktiivne tõsine infektsioon (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmistel patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegune või varasem pikaajaline suitsetaja);
- patsiendid, kellel on pahaloomulise kasvaja riskitegurid (nt pahaloomuline kasvaja praegu või anamneesis)

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Võttes arvesse MACE, pahaloomuliste kasvajate, tõsiste infektsioonide ja üldsuresuse suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel, mida täheldati tofatsitiniibi (teine Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor) laiaulatuslikes randomiseeritud uuringutes, tohib upadatsitiniibi neil patsientidel kasutada üksnes siis, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

65-aastastel ja vanematel patsientidel on suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks upadatsitiniibi annusega 30 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu on selles patsiendipopulatsioonis pikaajaliseks kasutamiseks soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Immunosupressiivsed ravimid

Kombinatsiooni teiste tugevate immunosupressantidega nagu asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini, takroliimuse ja bioloogiliste DMARD-ide või teiste JAK-inhibiitoritega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ja seda ei soovitata, kuna täiendava immunosupressiooni riski ei saa välistada.

Tõsised infektsioonid

Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone. Kõige sagedamad upadatsitiniibiga seoses teatatud tõsised infektsioonid on muu hulgas pneumoonia (vt lõik 4.8) ja tselluliit. Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud bakteriaalset meningiiti ja sepsist. Upadatsitiniibiga seoses on teatatud niisugustest oportunistlikest infektsioonidest nagu tuberkuloos, mitme dermatoomiga vöötohatis, oraalne/ösofageaalne kandidiaas ja krüptokokkoos.

Ravi upadatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivne tõsine infektsioon, sh paiksed infektsioonid (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga kaaluge raviga kaasnevaid riske ja kasutegureid järgmistel patsientidel:

- kellel on krooniline või korduv infektsioon;
- kes on kokku puutunud tuberkuloosiga;
- kelle anamneesis on tõsine või oportunistlik infektsioon;
- kes on elanud või reisinud endeemilise tuberkuloosi või endeemilise mükoosiga piirkondades; või
- kellel on kaasuvad haigused, mis võivad nad muuta vastuvõtlikuks infektsiooni suhtes.

Ravi ajal ja pärast ravi upadatsitiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ning sümptomite suhtes. Ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Patsiendile, kellel tekib ravi ajal upadatsitiniibiga uus infektsioon, tuleb teha viivitamata kõik immunokomprimeeritud patsiendile asjakohased analüüsid; alustada tuleb sobivat antimikroobset ravi, patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsient ei allu antimikroobsele ravile. Ravi upadatsitiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati tõsiste infektsioonide suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg.

Kuna eakate ja diabeediga patsientide populatsioonides esineb üldiselt infektsioone rohkem, tuleb eakaid ja diabeediga patsiente ravides olla ettevaatlik. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused (vt lõik 4.2).

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Upadatsitiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga patsientidel, kelle haigusloos esineb eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Soovitav on konsulteerida arstiga, kellel on kogemusi TB ravis, et otsustada, kas konkreetsel patsiendil on sobiv alustada tuberkuloosivastast ravi.

Patsiente tuleb jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite tekke suhtes, sh patsiente, kelle analüüsid enne ravi alustamist on andnud negatiivse tulemuse latentse tuberkuloosi suhtes.

Viiruse reaktiveerumine

Kliinilistes uuringutes on teatatud viiruse reaktiveerumisest, sh herpesviiruse (nt vöötohatis) reaktiveerumisest (vt lõik 4.8). Vöötohatis risk näib olevat kõrgem upadatsitiniibiga ravitud jaapanlastest patsientidel. Kui patsiendil tekib vöötohatis, tuleb kaaluda upadatsitiniibi ravi katkestamist kuni episoodi möödumiseni.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. C-hepatiidi antikeha ja C-hepatiidi viiruse RNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. B-hepatiidi pinnaantigeeni või B-hepatiidi viiruse DNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Kui ravi ajal upadatsitiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.

Vaktsineerimised

Upadatsitiniibi saavate patsientide elusvaktsiinidega vaktsineerimise järgse vastuse kohta puuduvad andmed. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine ravi ajal või vahetult enne ravi upadatsitiniibiga ei ole soovitatav. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga on soovitatav patsientidele teha kooskõlas kehtivate immuniseerimisjuhistega kõik immuniseerimised, sh profülaktilised vöötohatis vaktsiinid (vt lõik 5.1).

Pahaloomulised kasvaja

JAK-inhibiitoreid, sh upadatsitiniibi kasutaval patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest.

Tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvajate, eeskätt kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) suuremat esinemissagedust võrreldes tuumori nekroosifaktori (TNF) inhibiitoritega.

Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati pahaloomuliste kasvajate suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg.

65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegustel või varasematel pikaajalistel suitsetajatel või teiste pahaloomulise kasvaja riskiteguritega (nt pahaloomuline kasvaja praegu või anamneesis) patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Mittemelanoomne nahavähk (non-melanoma skin cancer, NMSC)

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel on esinenud mittemelanoomseid nahavähke (vt lõik 4.8). Upadatsitiniibi annusega 30 mg täheldati NMSC suuremat esinemissagedust võrreldes upadatsitiniibi annusega 15 mg. Kõigile patsientidele, aga eeskätt nahavähi riskiteguritega patsientidele on soovitatav teha naha perioodiline läbivaatus.

Hematoloogilised hälbep

Neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $< 1 \times 10^9$ rakku/l, lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count, ALC*) $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l ja hemoglobiin < 8 g/dl on teatatud $\leq 1\%$ -l kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest (vt lõik 4.8). Ravi ei tohi alustada või ravi tuleb ajutiselt katkestada patsientidel, kellel täheldatakse rutiinsel kontrollil ANC $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l või hemoglobiin < 8 g/dl (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud divertikuliidi ja seedetrakti perforatsioonide juhtudest (vt lõik 4.8).

Upadatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega seedetrakti perforatsiooni riskiga patsientidel (nt divertikuliidiga patsientidel või kellel on varem divertikuliiti esinenud või kes kasutavad mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, kortikosteroide või opioide). Aktiivse Crohni tõvega patsientidel on suurenenud soolestiku perforatsiooni tekkimise risk. Patsiente, kellel on tekkinud kõhupiirkonna uued nähud ja sümptomid, tuleb kohe uurida divertikuliidi või seedetrakti perforatsiooni varajaseks avastamiseks.

Rasked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Upadatsitiniibi kliinilistes uuringutes on esinenud MACE juhte.

Ühes tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel MACE (määratleti kui kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt (MI) ja mittefataalne insult) suuremat esinemissagedust kasutamisel võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Seetõttu tohib patsientidel, kes on 65-aastased või vanemad, kes on praegu või on varem olnud pikaajalised suitsetajad ning patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused.

Lipiidid

Ravi upadatsitiniibiga seostati annusest sõltuva lipiidinäitude tõusuga, sh üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiini (LDL) kolesterool ja kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL) kolesterool (vt lõik 4.8). LDL-i kolesterooli tõusud langesid statiinravi abil ravieelsele tasemele, kuigi tõendeid ei ole piisavalt. Lipiidinäitude tõusude mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2 jälgimisjuhised).

Maksa transaminaaside tõus

Ravi upadatsitiniibiga seostati maksaensüümi aktiivsuse sagedama tõusuga võrreldes platseeboga (vt lõik 4.8).

Maksa transaminaase tuleb hinnata ravi alguses ja seejärel rutiinse raviplaani järgi. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu põhjust soovitatakse uurida viivitamata, et tuvastada potentsiaalsed ravimist põhjustatud maksakahjustused.

Kui rutiinse raviplaani käigus täheldatakse ALAT või ASAT aktiivsuse tõusu ja kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada, kuni selle diagnoosi saab välistada.

Venoosne trombemboolia

Upadatsitiniibi kliinilistes uuringutes täheldati süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) juhte.

Tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) laiaulatuslikus randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus reumatoidartriidiga patsientidel vanuses 50 aastat ja vanemad, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel VTE, sh SVT ja KATE annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-i inhibiitoritega.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 „Riskid kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed“ ja „Pahaloomulised kasvajad“) tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivaid ravivõimalused.

Patsientidel, kellel on teadaolevad VTE riskitegurid, mis ei ole kardiovaskulaarsete haiguste või pahaloomulise kasvaja riskitegurid, tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurid, mis ei ole kardiovaskulaarsete haiguste või pahaloomulise kasvaja riskitegurid, on varasem VTE, suur kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine ning pärilik hüübimishäire. Ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb patsiente perioodiliselt korduvalt hinnata VTE riski muutuste suhtes. Patsiente, kellel tekivad VTE nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata ning VTE kahtluse korral tuleb ravi kohe lõpetada, sõltumata annusest.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Upadatsitiniibiga ravi saavatel patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu anafülaksia ja angioödeem. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Hüpoglükeemia diabeediga patsientidel

Diabeediravi saavatel patsientidel on teatatud hüpoglükeemiast pärast JAK-i inhibiitorite, sealhulgas upadatsitiniibi ravi alustamist. Hüpoglükeemia tekkimisel võib osutuda vajalikuks diabeedivastaste ravimite annuse kohandamine.

Ravimijääd jäljaheites

Upadatsitiniibi kasutavatel patsientidel on teatatud ravimijääkidest väljaheites või stoomi väljundis. Enamikul juhtudel kirjeldati anatoomilisi (nt ileostoomia, kolostoomia, soole reseksioon) või funktsionaalseid seedetrakti seisundeid koos lühenenud seedetrakti läbimisajaga. Patsiente tuleb juhendada pöörduma oma tervishoiutöötaja poole, kui ravimijääke täheldatakse korduvalt. Patsiente tuleb kliiniliselt jälgida ja ebapiisava ravivastuse korral tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

Hiidrakuline arteriit

Upadatsitiniibi ei tohi monoteraapiana kasutada ägenemiste raviks, sest ravimi efektiivsus selle seisundi korral ei ole tõestatud. Kortikosteroide tuleb kasutada meditsiinilise otsuse ja praktiliste juhendite kohaselt.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite potentsiaalne mõju upadatsitiniibi farmakokineetikale

Upadatsitiniib metaboliseerub organismis peamiselt CYP3A4 abil. Seetõttu võivad CYP3A4 tugevalt inhibeerivad või indutseerivad ravimid upadatsitiniibi plasmakontsentratsiooni mõjutada.

Koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega

Tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin ja greip) koosmanustamisel upadatsitiniibi kontsentratsioon suureneb. Ühes kliinilises uuringus suurenes upadatsitiniibi ja ketokonasooli koosmanustamisel upadatsitiniibi $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 70% ja 75%. 15 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes saavad pikaajast ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega. 30 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas ei soovitata atoopilise dermatiidiga patsientidele, kes saavad tugevate CYP3A4 inhibiitoritega pikaajalist ravi. Soovitav indutseerimisannus tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid kasutavatele haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele on 30 mg üks kord ööpäevas ja soovitatav säilitusannus on 15 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Pikaajalisel kasutamisel peab kaaluma alternatiive tugevate CYP3A4 inhibiitorite asemel. Ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb vältida greipi sisaldavate toitude või jookide tarbimist.

Koosmanustamine CYP3A4 indutseerijatega

Tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin ja fenütoiin) koosmanustamisel upadatsitiniibi kontsentratsioon väheneb, mistõttu võib väheneda upadatsitiniibi ravitoime. Ühes kliinilises uuringus vähenes upadatsitiniibi $C_{\max}$ ja AUC vastavalt ligikaudu 50% ja 60% pärast rifampitsiini (tugeva CYP3A4 indutseeri) mitme annuse koosmanustamist. Patsiente tuleb jälgida, et ei oleks muutusi haiguse aktiivsuses, kui upadatsitiniibi manustatakse koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega.

Metotreksaat ja pH-d muutvad ravimid (nt antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid) ei mõjuta upadatsitiniibi plasmakontsentratsiooni.

Upadatsitiniibi potentsiaalne mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Korduvad upadatsitiniibi 30 mg või 45 mg annuse manustamised üks kord ööpäevas tervetele uuritavatele mõjutas vähesel määral midasolaami (tundlik substraat CYP3A suhtes) plasmakontsentratsiooni (midasolaami AUC ja $C_{\max}$ vähenesid 24–26%), mis näitab, et upadatsitiniibi annus 30 mg või 45 mg üks kord ööpäevas võib omada nõrka CYP3A-d indutseerivat toimet. Ühes kliinilises uuringus vähenes rosuvastatiini ja atorvastatiini AUC vastavalt 33% ja 23% ning rosuvastatiini $C_{\max}$ vähenes 23% pärast upadatsitiniibi mitme 30 mg annuse manustamist kord ööpäevas tervetele uuritavatele. Upadatsitiniib ei avaldanud olulist mõju atorvastatiini $C_{\max}$ ega orto-hüdroksüatorvastatiini (atorvastatiini oluline aktiivne metaboliit) plasmakontsentratsioonidele. Korduvad upadatsitiniibi 45 mg annuse manustamised üks kord ööpäevas tervetele uuritavatele suurendasid deksametorfaani (tundlik CYP2D6 substraat) AUC-d ja $C_{\max}$ -i vähesel määral, vastavalt 30% ja 35%, mis näitab, et 45 mg upadatsitiniibi manustamine üks kord ööpäevas avaldab CYP2D6-le nõrka inhibeerivat toimet. Koosmanustamisel upadatsitiniibiga ei ole CYP3A substraatide, CYP2D6 substraatide, rosuvastatiini või atorvastatiini annuse kohaldamine vajalik.

Upadatsitiniib ei avalda olulist mõju etüüülöstradiooli, levonorgestreeli, metotreksaadi ega niisuguste ravimite plasma kontsentratsioonidele, mis on CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 või CYP2C19 kaudu toimuva metabolismi substraadiks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast upadatsitiniibi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Tütarlapsi ja/või nende vanemaid/hooldajaid tuleb teavitada sellest, et kui patsiendil algab upadatsitiniibi võtmise ajal menstruatsioon, on vajalik võtta ühendust raviarstiga.

Rasedus

Upadatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Upadatsitiniib oli teratogeenne rottidel ja küülikutel, avaldades emakasisesel kokkupuutel mõju roti loodete luudele ja küüliku loodete südamele.

Upadatsitiniib on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Kui patsient rasestub upadatsitiniibi võtmise ajal, tuleb vanemaid teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas upadatsitiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et upadatsitiniib eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Upadatsitiniibi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Rinnaga toitmise katkestamine või upadatsitiniibiga ravi katkestamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Upadatsitiniibi mõju inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsed ei näita toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Upadatsitiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest RINVOQ'iga ravi ajal võib esineda pearinglust ja peapööritust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja aksiaalse spondüloartriidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid 15 mg upadatsitiniibi kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$ patsientidest vähemalt üks näidustustest, mille esinemissagedus on kõige kõrgem) ülemiste hingamisteede infektsioonid (19,5%), vere kreatiniinfosfokinaasi (CPK) tõus (8,6%),alaniini transaminaasi aktiivsuse tõus (4,3%), bronhiit (3,9%), iiveldus (3,5%), neutropeenia (2,8%), kõha (2,2%), aspartaadi transaminaasi aktiivsuse tõus (2,2%) ja hüperkolesteroleemia (2,2%).

Atoopilise dermatiidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$ patsientidel) ülemiste hingamisteede infektsioonid (25,4%), akne (15,1%), lihtohatis (8,4%), peavalu (6,3%), vere CPK tõus (5,5%), köha (3,2%), follikuliit (3,2%), kõhuvalu (2,9%), iiveldus (2,7%), neutropeenia (2,3%), palavik (2,1%) ja gripp (2,1%).

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve induktsioon- ja säilitusravi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes 45 mg, 30 mg või 15 mg upadatsitiniibi annuse kasutamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 3\%$ patsientidest) olid ülemiste hingamisteede infektsioon (19,9%), pürekia (8,7%), suurenenud vere CPK (7,6%), aneemia (7,4%), peavalu (6,6%), akne (6,3%), vöötohatis (6,1%), neutropeenia (6,0%), lööve (5,2%), pneumoonia (4,1%), hüperkolesteroleemia (4,0%), bronhiit (3,9%), aspartaadi transaminaasi aktiivsuse suurenemine (3,9%), väsimus (3,9%), follikuliit (3,6%),alaniini transaminaasi aktiivsuse suurenemine (3,5%), lihtohatis (3,2%) ja gripp (3,2%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed oli tõsised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Pikaajalise ravi korral oli upadatsitiniibi ohutusprofiil eri näidustuste korral üldiselt sarnane platseebokontrolliga perioodi ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel. Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud järgmise süsteemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Tabelis 3 esitatud esinemissagedused põhinevad RINVOQ'i reumatoloogiliste haiguste (15 mg), atoopilise dermatiidi (15 mg ja 30 mg), haavandilise koliidi (15 mg, 30 mg ja 45 mg) või Crohni tõve (15 mg, 30 mg ja 45 mg) kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete kõrgeimal määral. Kui näidustuste vahel täheldati märkimisväärselt erinevaid sagedusi, on need esitatud tabeli all olevates joonealustes märkustes.

Tabel 3 Kõrvaltoimed

Organsüsteemide klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Bronhiit ^{a,b} Vöötohatis ^a Lihtohatis ^a Follikuliit Gripp Kusetee infektsioon Pneumoonia ^{a,h}	Oraalne kandidiaas Divertikuliit Sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Mittemelanoomne nahavähk ^f	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia ^a Neutropeenia ^a Lümfopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Urtikaaria ^{c, g}	Tõsised ülitundlikkushäired ^{a,e}
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkolesteroleemia ^a ^b Hüperlipideemia ^{a,b}	Hüperglütserideemia
Närvisüsteemi häired		Peavalu ^{a,j} Pearinglus	

Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus ^a	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu ^a Iiveldus	Seedetrakti perforatsioon ⁱ
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne ^{a,c,d,g}	Lööve ^a	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus Palavik Perifeerne turse ^{a,k}	
Uuringud		Suurenenud vere CPK Suurenenud ALAT ^b Suurenenud ASAT ^b Kehakaalu tõus ^g	

^a Esitatakse terminite rühmana

^b Atoopilise dermatiidi uuringutes oli bronhiidi, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, suurenenud ALAT ja ASAT esinemissagedus harv.

^c Reumatoloogiliste haiguste uuringutes oli akne esinemissagedus sage ja urtikaaria esinemissagedus aeg-ajalt.

^d Haavandilise koliidi uuringutes oli akne esinemissagedus sage

^e Tõsised ülitundlikkushäired, sh anafülaktiline reaktsioon ja angioödeem

^f Enamikul teatatud juhtudest oli tegemist naha basaarakulise kartsinoomi ja lamerakulise kartsinoomiga.

^g Crohni tõve korral oli akne esinemissagedus sage ning urtikaaria ja kehakaalu tõusu esinemissagedus aeg-ajalt.

^h Pneumoonia oli Crohni tõve puhul sage ja teiste näidustuste korral aeg-ajalt esinev.

ⁱ Esinemissagedus põhineb Crohni tõve kliinilistel uuringutel.

^j Peavalu oli hiidrakulise arteriidi uuringus väga sage.

^k Esinemissagedus hiidrakulise arteriidi uuringu põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Reumatoidartriit

Infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul upadatsitiniibi annusega 15 mg ravitud rühmas 27,4%, võrreldes 20,9%-ga platseeborühmas. Metotreksaadi (MTX) kontrolliga uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas 19,5%, võrreldes 24,0%-ga MTX-i rühmas. Üldine pikaajaline infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus (2630 patsienti) oli 93,7 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibiga ravitud rühmas 1,2%, võrreldes 0,6%-ga platseeborühmas. MTX-i kontrolliga uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas 0,6%, võrreldes 0,4%-ga MTX-i rühmas. Üldine pikaajaline tõsiste infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 3,8 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Kõige

sagedam tõsine infektsioon oli pneumoonia. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus püsis pikaajalisel kokkupuutel stabiilsena.

Oportunistlikud infektsioonid (v.a tuberkuloos)

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, oli oportunistlike infektsioonide esinemissagedus 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibiga ravitud rühmas 0,5%, võrreldes 0,3%-ga platseeborühmas. MTX-i kontrolliga uuringutes ei esinenud oportunistlikke infektsioone 12/14 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi monoterapia rühmas, MTX-i rühmas oli esinemissagedus 0,2%. Üldine pikaajaline oportunistlike infektsioonide esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 0,6 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta.

Pikaajaline vöötohatise esinemissagedus 15 mg upadatsitiniibi ravirühmas kõigis viies III faasi kliinilises uuringus oli 3,7 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Enamik vöötohatise juhtumitest hõlmas üht dermatoomi ja ei olnud tõsised.

Maksa transaminaaside tõus

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, täheldati kuni 12./14. nädalanialani transaminaasi (ALAT) ja aspartaadi transaminaasi (ASAT) taseme tõuse ≥ 3 korra üle normi ülemise piiri (ULN) vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 2,1%-l ja 1,5%-l 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,5% ja 0,7%-ga platseeboga ravitud patsientidel. Enamik 22-st maksa transaminaasi tõusude juhtudest olid asümptomaatilised ja mööduvad.

MTX-i kontrolliga uuringutes täheldati kuni 12./14. nädalani ALAT ja ASAT taseme tõuse ≥ 3 korra üle ULN-i vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 0,8%-l ja 0,4%-l 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,9% ja 0,9%-ga MTX-iga ravitud patsientidel.

ALAT/ASAT taseme tõusu muster ja sagedus püsisid aja jooksul stabiilsed, sh pikaajalistes jätku-uuringutes.

Lipiidide tõus

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga seostati lipiidinäitude tõusudega, sh üldkolesterool, triglütseriidid, LDL-i kolesterool ja HDL-i kolesterool. LDL-i/HDL-i suhe ei muutunud. Tõuse täheldati 2. kuni 4. ravinädalal ja need püsisid pikaajalisel ravil stabiilsed. Kontrollitud uuringus patsientide hulgas, kelle algtaseme väärtused olid alla määratud piiride, täheldati järgmisel hulgal patsientidel nihkumist üle määratud piiride vähemalt ühel korral 12/14 nädala jooksul (sh patsiendid, kellel esines isoleeritud tõusnud väärtus).

- Üldkolesterool $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% ja 31%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- LDL-i kolesterool $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dl): 42% ja 19%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- HDL-i kolesterool $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dl): 89% ja 61%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas
- Triglütseriidid $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% ja 15%, vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas

Kreatiinfosfokinaas

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, täheldati kuni 12./14. nädalani CPK taseme tõusu. CPK taseme tõuse > 5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) esines 1,0%-l ja 0,3%-l patsientidest 12/14 nädala jooksul vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas. Enamik tõusudest > 5 korda üle ULN-i olid mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Keskmised CPK väärtused

kasvasid 4. nädalaks keskmiselt 60 U/l 12. nädalal ja püsisid seejärel suurema väärtuse juures stabiilsed, sh jätkuravi ajal.

Neutropeenia

Platseebokontrolliga uuringutes, kus kasutati taustaravimina DMARD-e, ilmnesisid kuni 12/14 nädala jooksul neutrofiilide arvu langused alla 1×10^9 rakku/l vähemalt ühel mõõtmisel 1,1%-l ja < 0,1%-l patsientidel vastavalt 15 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui ANC < 1×10^9 rakku/l (vt lõik 4.2). Neutrofiilide keskmine arv langes 4 kuni 8 nädala jooksul. Neutrofiilide arvude langused püsisid algtaseme väärtusest väiksema väärtuse juures aja jooksul stabiilsed, sh jätkuravi ajal.

Psoriaatiline artriit

Üldiselt oli aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti 15 mg upadatsitiniibiga, täheldatud ohutusprofiil kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga. Patsientidel, kes said upadatsitiniibiga kombineeritult MTX-ga ravi, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide määra (vastavalt 2,6 sündmust 100 patsiendiaasta kohta ja 1,3 sündmust 100 patsiendiaasta kohta) ning maksatransaminaaside tõusu (ALAT-tõusuklass 3 ning vastavalt 1,4% ja 0,4% kõrgemad määrad) kui monoterapiaga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit

Üldiselt oli aktiivse aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, keda raviti 15 mg upadatsitiniibiga, täheldatud ohutusprofiil kooskõlas reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga. Uusi ohutussignaale ei tuvastatud.

Hiidrakuline arteriit

15 mg upadatsitiniibiga ravitud hiidrakulise arteriidiga patsientidel täheldatud ohutusprofiil oli üldjuhul kooskõlas upadatsitiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga kliinilises uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi rühmas 5,7% ja platseeborühmas 10,7%. 15 mg upadatsitiniibi rühmas oli tõsiste infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 2,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Oportunistlikud infektsioonid (välja arvatud tuberkuloos)

Platseebokontrolliga kliinilises uuringus oli oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi rühmas 1,9% ja platseeborühmas 0,9%. Oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) pikaajaline esinemissagedus oli 15 mg upadatsitiniibi rühmas 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga kliinilises uuringus oli vöötohatise esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg upadatsitiniibi rühmas 5,3% ja platseeborühmas 2,7%. Vöötohatise pikaajaline esinemissagedus oli 15 mg upadatsitiniibi rühmas 4,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Atoopiline dermatiit

Infektsioonid

Kliiniliste uuringute platseebokontrolliga perioodil oli 16 nädala jooksul nakatumise sagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 39% ja 43% võrreldes 30%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg

upadatsitiniibi rühmade infektsioonide pikaajaline sagedus oli vastavalt 98,5 ja 109,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 16 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 0,8% ja 0,4% võrreldes 0,6%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade tõsiste infektsioonide pikaajaline sagedus oli vastavalt 2,3 ja 2,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Oportunistlikud infektsioonid (v.a tuberkuloos)

Kliiniliste uuringute platseebokontrollitud perioodil olid kõik teatatud oportunistlikud infektsioonid (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) herpeetilised lööbed. Herpeetilise lööbe esinemissagedus 16 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 0,7% ja 0,8% võrreldes 0,4%-ga platseeborühmas. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade herpeetilise lööbe pikaajaline sagedus oli vastavalt 1,6 ja 1,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel teatati ühest söögitoru kandidiaasi juhtumist.

15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmade vöötohatise pikaajaline sagedus oli vastavalt 3,5 ja 5,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Enamik vöötohatise juhtumitest hõlmas üht dermatoomi ja need ei olnud tõsised.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Upadatsitiniibi raviga seotud ALAT-i tõusu ja/või ASAT-i tõusu ($\geq 3 \times \text{ULN}$), lipiidide parameetrite, CPK väärtuste ($> 5 \times \text{ULN}$) ja neutroopenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ rakku/l) annusest sõltuvad muutused olid sarnased nendega, mis saadi reumatoloogilise haiguse kliinilistes uuringutes.

Atoopilise dermatiidi uuringutes täheldati pärast 16. nädalat väikest LDL-kolesterooli tõusu. 52. nädalal oli LDL-kolesterooli keskmine tõus võrreldes algväärtusega 15 mg upadatsitiniibi puhul 0,41 mmol/l ja 30 mg upadatsitiniibi puhul 0,56 mmol/l.

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidiga patsientidel täheldatud üldine ohutusprofiil vastas üldjuhul reumatoidartriidiga patsientidel täheldatud profiilile.

16-nädalasel induktsioonravi perioodil täheldati vöötohatist sagedamini kui 8-nädalasel perioodil.

Infektsioonid

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 20,7% ja platseeborühmas 17,5%. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli infektsioonide esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 40,4% ja 44,2% võrreldes 38,8%-ga platseeborühmas. Infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 64,5 ja 77,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas 1,3%. 8-nädalase jätkuravi jooksul 45 mg upadatsitiniibi annusega täiendavaid tõsiseid infektsioone ei täheldatud. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 3,6% ja 3,2% võrreldes 3,3%-ga platseeborühmas. Tõsiste infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 3,0 ja 4,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Induktsioon- ja säilitusravi etapil kõige sagedamini esinenud tõsine infektsioon oli COVID-19 põhjustatud kopsupõletik.

Oportunistlikud infektsioonid (välja arvatud tuberkuloos)

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 0,4% ja platseeborühmas 0,3%. 8-nädalase jätkuravi jooksul 45 mg upadatsitiniibi annusega täiendavaid oportunistlike infektsioone (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) ei täheldatud. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 0,8% ja 0,8% võrreldes 0,8%-ga platseeborühmas. Oportunistlike infektsioonide (välja arvatud tuberkuloos ja vöötohatis) pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 0,3 ja 0,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes oli vöötohatise esinemissagedus 8 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi rühmas 0,6% ja platseeborühmas 0%. 16-nädalase ravi jooksul 45 mg upadatsitiniibiga oli vöötohatise esinemissagedus 3,9%. Platseebokontrolliga säilitusravi uuringus oli vöötohatise esinemissagedus 52 nädala jooksul 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 4,8% ja 5,6% võrreldes 0%-ga platseeborühmas. Vöötohatise pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas oli vastavalt 4,5 ja 7,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Seedetrakti perforatsioonid

Platseebokontrolliga säilitusperioodil teatati seedetrakti perforatsioonist ühel platseeboga ravitud patsiendil (1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja mitte ühelgi patsiendil, keda raviti 15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga. Pikaajalises jätku-uuringus teatasid juhtudest üks patsient, keda raviti 15 mg upadatsitiniibiga (0,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja 1 patsient, keda raviti 30 mg upadatsitiniibiga (<0,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Induktsioonravi ja säilitusravi kliinilistes uuringutes olid upadatsitiniibiga saadud raviga seotud muutused laborianalüüsides, ALAT-i aktiivsuse suurenemine ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ($\geq 3 \times$ normi ülemisest piirist (ULN)), CPK sisaldused ($> 5 \times$ normi ülemisest piirist (ULN)) ja neutropeenid (neutrofiilide absoluutarv $< 1 \times 10^9$ rakku/l) üldjuhul sarnased reumatoloogiliste haiguste ja atoopilise dermatiidi kliinilistes uuringutes täheldatud muutustega. Täheldati nende laboratoorsete näitajate annusest sõltuvaid muutusi seoses 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisega raviks.

Kuni 8 nädalat kestnud induktsioonravi platseebokontrolliga uuringutes tekkis 45 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas lümfotsüütide arvu vähenemine alla $0,5 \times 10^9$ raku/l vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 2,0%-l ja 0,8%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud säilitusravi platseebokontrolliga uuringutes tekkis 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas lümfotsüütide arvu vähenemine alla $0,5 \times 10^9$ raku/l vähemalt ühel mõõtmisel vastavalt 1,6%-l, 1,2%-l ja 0,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui lümfotsüütide üldarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) oli $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l (vt lõik 4.2). Ravi jooksul upadatsitiniibiga märkimisväärsed muutusi lümfotsüütide arvu keskmistes ei täheldatud.

Pärast 8-nädalast ravi 45 mg upadatsitiniibiga täheldati lipiidide näitajate suurenemisi, kuid pikemaajalisel ravil 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga püsisid need üldjuhul stabiilsena. Platseebokontrolliga induktsioonravi uuringutes täheldati patsientidel, kellel olid olnud ravieelsed väärtused alla ettenähtud piirväärtuste, suurenemisi üle ettenähtud piirväärtuste 8 nädala jooksul vähemalt ühel juhul (sh patsiendid, kellel esines isoleeritud tõusnud väärtus) järgmiste sagedustega:

- üldkolesterool $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% ja 11%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas
- LDL-i kolesterool $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% ja 9%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas

- HDL-i kolesterool $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% ja 36%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas
- triglütseriidid $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% ja 4%, vastavalt 45 mg upadatsitiniibi ja platseeborühmas

Crohni tõbi

Upadatsitiniibiga ravitud Crohni tõvega patsientidel täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas upadatsitiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga induksioonravi uuringutes oli tõsise infektsiooni esinemissagedus 12-nädalase ravi vältel 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,9% ja 1,7%. Platseebokontrolliga säilitusravi rühmas oli tõsise infektsiooni esinemissagedus 52-nädalase ravi vältel 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas vastavalt 3,2% ja 5,7% võrreldes 4,5%-ga platseeborühmas. Tõsiste infektsioonide pikaajaline esinemissagedus 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas patsientidel, kellel tekkis ravivastus 45 mg upadatsitiniibi kasutamisel induksioonravis, oli vastavalt 5,1 ja 7,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamini esinenud tõsine infektsioon induksioon- ja säilitusravi uuringutes oli seedetrakti infektsioon.

Seedetrakti perforatsioon

Induksioonravi III faasi platseebokontrolliga kliiniliste uuringute perioodil teatati 12 nädala jooksul seedetrakti perforatsioonist 1 patsiendil (0,1%), keda raviti 45 mg upadatsitiniibiga, ning mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Kõigist induksioonravi uuringute ajal 45 mg upadatsitiniibiga ravi saanud patsientidest (n = 938) teatati seedetrakti perforatsioonist 4 patsiendil (0,4%).

Pikaajalise platseebokontrolliga perioodi jooksul teatati seedetrakti perforatsioonist 1 patsiendil, kes sai platseebot (0,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), 1 patsiendil, kes sai 15 mg upadatsitiniibi (0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), ning 1 patsiendil, kes sai 30 mg upadatsitiniibi (0,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Kõigist patsientidest, kes said päästvat ravi 30 upadatsitiniibiga (n = 336), teatati pikaajalise ravi kestel seedetrakti perforatsioonist 3 patsiendil (0,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Induksioon- ja säilitusravi kliinilistes uuringutes olid ALAT-i aktiivsuse suurenemine ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemine ($\geq 3 \times$ normi ülempiirist), CPK väärtuste ($> 5 \times$ normi ülempiirist), neutropeenia ($ANC < 1 \times 10^9$ rakku/l) ja lipiidide parameetrite laboratoorsed muutused seoses upadatsitiniibi raviga üldiselt sarnased reumatoloogilise haiguse, atoopilise dermatiidi ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes täheldatud muutustega. Täheldati nende laboratoorsete näitajate annusest sõltuvaid muutusi seoses 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi kasutamisega.

Kuni 12 nädalat kestnud platseebokontrolliga induksioonravi uuringutes esines lümfotsüütide arvu vähenemist vähemalt ühel mõõtmisel alla $0,5 \times 10^9$ raku/l 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 2,2%-l ja 2,0%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud platseebokontrolliga säilitusravi uuringutes esines lümfotsüütide arvu vähenemist vähemalt ühel mõõtmisel alla $0,5 \times 10^9$ raku/l 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 4,6%-l, 5,2%-l ja 1,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui ALC oli $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l (vt lõik 4.2). Ravi ajal upadatsitiniibiga märkimisväärsed muutusi lümfotsüütide keskmises koguarvus ei täheldatud.

Kuni 12 nädalat kestnud platseebokontrolliga induksioonravi uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust vähemalt ühel mõõtmisel alla 8 g/dl 45 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 2,7%-l ja 1,4%-l patsientidest. Kuni 52 nädalat kestnud platseebokontrolliga säilitusravi uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust vähemalt ühel mõõtmisel alla 8 g/dl

15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,4%-l, 4,4%-l ja 2,8%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui Hb oli < 8 g/dl (vt lõik 4.2). Ravi ajal upadatsitiniibiga märkimisväärsed keskmisi muutusi hemoglobiinikontsentratsioonis ei täheldatud.

Eakad

Atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli piiratud andmete alusel 30 mg upadatsitiniibi kasutamisel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui 15 mg annuse korral (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ülemaailmsetes III faasi uuringutes (n=343) ja täiendavates noorukite alamuuringutes (n=198) raviti kokku 541 atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat, neist 264-le manustati 15 mg ja 265-le manustati 30 mg. 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ohutusprofiil noorukitel oli sarnane täiskasvanute omaga. Pikaajalise manustamise korral teatati kõrvaltoimena naha papilloomi esinemisest vastavalt 3,4% -l ja 6,8% -l atoopilise dermatiidiga noorukitest 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi rühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Upadatsitiniibi manustati kliinilistes uuringutes annusteni, mis igapäevases AUC-s vastavad 60 mg prolongeeritult vabastavale annusele üks kord ööpäevas. Kõrvaltoimed olid võrreldavad väiksemate annuste juures täheldatud kõrvaltoimetega ja spetsiifilisi toksilisusi ei tuvastatud. Ligikaudu 90% süsteemses vereringes olevast upadatsitiniibist elimineerub 24 tunni jooksul pärast manustamist (kliinilistes uuringutes hinnatud annusevahemike korral). Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida, et tuvastada kõrvaltoimete nähte ja sümptomeid. Patsiendid, kellel tekivad kõrvaltoimed, peavad saama sobivat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, Janus-kinaasi (jak) inhibiitorid, ATC-kood: L04AF03

Toimemehhanism

Upadatsitiniib on selektiivne ja reversiibelne Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor. JAK-d on intratsellulaarsed ensüümid, mis edastavad tsütokiini või kasvufaktori signaale, mis osalevad paljudes rakuprotsessides, sh põletikuvastus, hematopoees ja immuuntasakaal. JAK-ensüümide perekonda kuulub neli liiget, JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, mis töötavad paaris signaalivahendajate ja transkriptsiooni aktivaatorite (STAT-d) fosforüülimiseks ja aktiveerimiseks. Fosforüülimine omakorda moduleerib geeniekspressiooni ja rakufunktsiooni. JAK1 on oluline põletikulistes tsütokiini signaalides, JAK2 aga on oluline erütrotsüütide küpsemisel ning JAK3 signaalid omavad tähtsust immuuntasakaalus ja lümfotsüütide funktsioonis.

Inimese rakuanalüüsides pärsib upadatsitiniib esmajoonel signaali andmist JAK1-ga või JAK1/3-ga, funktsionaalne selektiivsus esineb tsütokiini retseptorite suhtes, mis annavad signaale JAK2 paaride kaudu. Atoopilist dermatiiti põhjustavad proinflammatoorsed tsütokiinid (sealhulgas IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 ja IFN- γ), mis edastavad signaale JAK1 raja kaudu. JAK1 inhibeerimine upadatsitiniibiga vähendab mitmete signaalivahendajate signaalide edastamist, mis põhjustavad atoopilise dermatiidi

ilminguid ja sümptomeid, nagu lööbelised nahakahjustused ja sügelus. Proinflammatoorsed tsütokiinid (eelkõige IL-6, IL-7, IL-15 ja IFN- γ) edastavad signaale JAK1 raja kaudu ja osalevad põletikuliste soolehaiguste patoloogias. JAK1 inhibeerimine upadatsitiniibiga moduleerib põletikukoormust ning põletikuliste soolehaiguste sümptomeid ja nähte põhjustavate JAK-ensüümist sõltuvate tsütokiinide signaale.

Farmakodünaamilised toimed

IL-6-indutseeritud STAT3 ja IL-7-indutseeritud STAT5 fosforüülmise pärssimine

Tervetel vabatahtlikel põhjustas upadatsitiniibi (toimeainet kiiresti vabastav vorm) manustamine annusest ja kontsentratsioonist sõltuva IL-6- (JAK1/JAK2) indukseeritud STAT3 ja IL-7- (JAK1/JAK3) indukseeritud STAT5 fosforüülmise pärssimise täisveres. Maksimaalne pärssimine täheldati 1 tund pärast annustamist, mis pärast annustamisintervalli lõppu läks tagasi peaaegu algtaseme väärtusele.

Lümfotsüüdid

Reumatoidartriidiga patsientidel seostati ravi upadatsitiniibiga keskmise ALC taseme väikese mööduva tõusuga algtaseme väärtusega võrreldes kuni 36. nädalani, mis ravi jätkudes taandus järk-järgult algtasemele või peaaegu tagasi algtaseme väärtusele.

hsCRP

Reumatoidartriidiga patsientidel seostati ravi upadatsitiniibiga keskmiste hsCRP-tasemete langusega algtaseme väärtusest juba 1. nädalal, efekt püsis ravi jätkudes.

Vaktsiiniuuringud

Upadatsitiniibi mõju humoraalsele vastusele pärast adjuvandiga rekombinantse glükoproteiin E *herpes zoster*'i vaktsiini manustamist hinnati 93-l reumatoidartriidiga patsiendil, kes said stabiilset ravi upadatsitiniibiga annuses 15 mg. 98% patsientidest said samaaegselt metotreksaati. 49% patsientidest kasutas ravi alguses suukaudseid kortikosteroide. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines rahuldav humoraalne vastus, mida defineeriti kui ≥ 4 -kordset antiglükoproteiin E tiitri taseme suurenemist 16. nädalaks (4 nädalat pärast 2. annusega vaktsineerimist) võrreldes vaktsineerimiseelse kontsentratsiooniga. 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientide vaktsineerimise tulemusel esines 16. nädalal rahuldav humoraalne vastus 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) patsientidest.

Upadatsitiniibi mõju humoraalsele vastusele pärast inaktiveeritud pneumokokkidevastase konjugeeritud polüsahhariidvaktsiini (13-valentne, adsorbeeritud) manustamist hinnati 111-l reumatoidartriidiga patsiendil, kes said stabiilset ravi upadatsitiniibiga annuses 15 mg (n = 87) või 30 mg (n = 24). 97% patsientidest (n = 108) said samaaegselt metotreksaati. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines rahuldav humoraalne vastus, mida defineeriti kui ≥ 2 -kordset antikehade kontsentratsiooni suurenemist 4. nädalaks võrreldes ravieelsega vähemalt 6 pneumokoki antigeeni (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F) suhtes 12-st. 4. nädala tulemustes esines rahuldav humoraalne vastus 67,5%-l (95% CI: 57,4; 77,5) ja 56,5%-l (95% CI: 36,3; 76,8) patsientidest, kes said ravi upadatsitiniibi annustega vastavalt 15 mg ja 30 mg.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg üks kord ööpäevas efektiivsust ja ohutust hinnati viies III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit ja kes vastavad ACR/EULAR 2010 klassifikatsiooni kriteeriumitele (vt tabel 4). Uuringus sobisid osalema 18-aastased ja vanemad patsiendid. Algtaseme nõudeks oli vähemalt 6

valulikku ja 6 turses liigest ning hsCRP tõusul põhinev kinnitus süsteemse põletiku esinemisest. Neli uuringut hõlmasid pikaajalisi jätku-uuringuid kestusega kuni 5 aastat ning üks uuring (SELECT-COMPARE) hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 10 aastat.

Iga uuringu esmane analüüs hõlmas kõiki randomiseeritud osalejaid, kes said vähemalt 1 annuse upadatsitiniibi või platseebot, ja kategooriliste tulemusnäitajate jaoks kasutati puuduva reaktsiooni põhjal välistamist.

III faasi uuringutes oli upadatsitiniibi annuse 15 mg üks kord ööpäevas efektiivsus üldiselt sarnane upadatsitiniibi annusega 30 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 4 Kliiniliste uuringute kokkuvõte

Uuringu nimetus	Populatsioon (n)	Ravirühmad	Peamised tulemusnäitajad
SELECT-EARLY	MTX-naivne ^a (947)	- Upadatsitinii b 15 mg - Upadatsitinii b 30 mg - MTX Monoteraapia	- Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 24. nädalal - Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) - ACR50 - Radiograafiline progressioon (mTSS) - Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) - SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	- Upadatsitinii b 15 mg - Upadatsitinii b 30 mg - MTX Monoteraapia	- Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 14. nädalal - Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) - ACR20 - Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Hommikune jäikus
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	- Upadatsitinii b 15 mg - Upadatsitinii b 30 mg - Platseebo Taustaravimina csDMARD-id	- Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal - Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) - ACR20 - Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Haiguse madal aktiivsus (CDAI) - Hommikune jäikus - FACIT-F

Uuringu nimetus	Populatsioon (n)	Ravirühmad	Peamised tulemusnäitajad
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	• Upadatsitinii b 15 mg • Platseebo • Adalimumab 40 mg Taustaravimina MTX	• Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 12. nädalal • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) • ACR20 • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) vs. adalimumab • Radiograafiline progressioon (mTSS) • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Haiguse madal aktiivsus (CDAI) • Hommikune jäikus • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	• Upadatsitinii b 15 mg • Upadatsitinii b 30 mg • Platseebo Taustaravimina csDMARD-id	• Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Lühendid: ACR20 (või 50) = Ameerika reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*) indeksi paranemine $\geq 20\%$ (või $\geq 50\%$); bDMARD = bioloogiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; CRP = C-reaktiivne valk; DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigest; mTSS = modifitseeritud Sharpi koguskoor; csDMARD = konventsionaalne sünteetiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustik – puude indeks; SF-36 PCS = terviseülevaate (SF-36) lühivormi (36) füüsilise komponendi kokkuvõte; CDAI = haiguse kliiniline aktiivsus; FACIT-F = kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skoor; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; n = arv randomiseeritud.

^a Patsiendid ei olnud varem saanud MTX-i või ei saanud rohkem kui 3 nädalast MTX-i annust

^b Patsientide reaktsioon MTX-ile oli ebaadekvaatne

^c Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus csDMARD-dele; patsiendid, kellel oli varasem kokkupuude mitte enam kui ühe bDMARD-ga, sobisid uuringusse (kuni 20% patsientide koguarvust), kui nende kokkupuude oli kas piiratud (< 3 kuud) või nad olid pidanud lõpetama bDMARD võtmise talumatuse tõttu

^c Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus MTX-ile; patsiendid, kellel oli varasem kokkupuude mitte enam kui ühe bDMARD-ga (v.a adalimumab), sobisid uuringusse (kuni 20% uuritavate patsientide koguarvust), kui nende kokkupuude oli kas piiratud (< 3 kuud) või nad olid pidanud lõpetama bDMARD võtmise talumatuse tõttu

^e Patsiendid, kellel oli ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe bDMARD suhtes

Kliiniline ravivastus

Remissioon ja haiguse madal aktiivsus

Uuringutes saavutas märkimisväärselt suurem osa upadatsitiniibi annusega 15 mg ravitud patsientidest haiguse vähese aktiivsuse ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$) ja kliinilise remissiooni ($\text{DAS28-CRP} < 2,6$), võrreldes platseebo-, MTX-i või adalimumabi rühmaga (tabel 5). Adalimumabiga võrreldes saavutati 12. nädalal märkimisväärselt kõrgem haiguse madala aktiivsuse määr uuringus SELECT-COMPARE. Üldiselt olid nii haiguse madala aktiivsuse kui ka kliinilise remissiooni määrad püsivad kõikides patsiendipopulatsioonides, MTX-iga või ilma. 3 aasta pärast jätkas uuringus SELECT-COMPARE algselt randomiseeritud 15 mg upadatsitiniibi ravil 297/651 (45,6%) patsienti ja adalimumabi ravil 111/327

(33,9%) patsienti ning uuringus SELECT-EARLY algselt randomiseeritud 15 mg upadatsitiniibi ravil 216/317 (68,1%) patsienti ja MTX monoterapiaga 149/315 (47,3%) patsienti. Patsientide seas, kes jäid neile algselt määratud ravile, püsisid haiguse vähene aktiivsus ja kliiniline remissioon 3 aasta jooksul.

ACR-i ravivastus

Kõikides uuringutes saavutas suurem hulk 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsiente ACR20, ACR50 ja ACR70 ravivastuse 12. nädalal, võrreldes platseebo-, MTX-i või adalimumabi rühmaga (tabel 5). Toime algus oli kiire erinevatel mõõtmistel, olulised ravivastused ilmnesid ACR20 osas juba 1. ravinädalal. Jälgiti kestvaid ravivastuseid (MTX-iga või ilma), ACR20/50/70 ravivastused püsisid 3 aastat, patsientide hulgas, kes jäid neile algselt määratud ravile.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga (üksi või kombinatsioonis csDMARD-dega) parandas üksikuid ACR-i komponente, sh valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnangud, HAQ-DI, valu hinnang ja hsCRP.

Tabel 5 Ravivastus ja remissioon

Uuring	SELECT EARLY MTX-Naïve		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
Nädal											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e, h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g, h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e, h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g, h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e, j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g, i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g, h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g, h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g, h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g, h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		

Uuring	SELECT EARLY MTX-Näive		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR		SELECT BEYOND bDMARD-IR		
CDAI ≤ 10 (patsientide protsent)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g, h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

Lühendid: ACR20 (või 50 või 70) = Ameerika reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*) indeksi paranemine ≥ 20% (või ≥ 50% või ≥ 70%); ADA = adalimumab; CDAI = kliinilise haiguse aktiivsuse indeks; CR = kliiniline remissioon; CRP = C-reaktiivne valk; DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigest; IR = ebaadekvaatne vastus; LDA = haiguse madal aktiivsus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e Korduva kontrolliga p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^f Korduva kontrolliga p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^g Nominaalne p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^h Nominaalne p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus

ⁱ Nominaalne p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus

^j Nominaalne p < 0,05 upadatsitiniib vs. adalimumabi võrdlus

^k Nominaalne p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^l Nominaalne p<0.05 upadatsitiniib vs MTX-võrdlus

Märkus: 48. nädala andmed on tuletatud täieliku analüüsi komplekti (*Full analysis set*, FAS) analüüsist randomiseeritud grupi poolt, kasutades puuduva reaktsiooni põhjal välistamist.

Radiograafiline ravivastus

Struktuurse liigesekahjustuse progressiooni pärssimist hinnati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentidega ning erosiooniskoori ja liigespilu ahenemise skooriga 24./26. nädalal ning 48. nädalal uuringutes SELECT-EARLY ja SELECT-COMPARE.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga pärssis märkimisväärselt rohkem struktuurse liigesekahjustuse progressiooni, võrreldes platseebo ja MTX-i kombinatsiooniga uuringus SELECT-COMPARE, ja monoterapiaga, võrreldes MTX-iga uuringus SELECT-EARLY (tabel 6). Erosiooniskoori ja liigespilu ahenemise skoori analüüs oli kooskõlas üldskooridega. Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal (mTSS-i muutus ≤ 0) oli mõlemas uuringus märkimisväärselt suurem upadatsitiniibi annusega 15 mg. Struktuurse liigesekahjustuse progressiooni pärssimine püsis mõlemas uuringus 96 nädalat 15 mg upadatsitiniibi saanud patsientidel, kes jäid neile algselt määratud ravile (vastavalt olemasolevatele andmetele 327 patsiendilt uuringust SELECT-COMPARE ja 238 patsiendilt uuringust SELECT-EARLY).

Tabel 6 Radiograafilised muutused

Uuring	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ravirühm					
Modifitseeritud Sharpi koguskoor, keskmine muutus algtaseme väärtusest					
24 ^b /26 ^c . nädal	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. nädal	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal^d					
24 ^b /26 ^c . nädal	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. nädal	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Lühendid: ADA = adalimumab; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib					
^a Kõik andmed platseebo kohta 48. nädalal on saadud lineaarse ekstrapoleerimisega					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Progresseerumise puudumine on mTSS-i muutus ≤ 0					
^e Nominaalne p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					
^f Korduva kontrolliga p ≤ 0,01 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					
^g Korduva kontrolliga p ≤ 0,001 upadatsitiniib vs. platseebo või MTX-i võrdlus					

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Ravi upadatsitiniibi annusega 15 mg (üks või kombinatsioonis csDMARD-idega) andis tulemuseks märkimisväärselt suurema füüsilise funktsiooni paranemise, võrreldes kõikide võrdlusravimitega HAQ-DI-ga mõõtmisel (vt tabel 7). Uuringute SELECT COMPARE ja SELECT EARLY olemasolevate andmete alusel püsis HAQ-DI paranemine 3 aastat 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel, kes jäid neile algselt määratud ravile .

Tabel 7 Keskmine muutus algtaseme väärtusest HAQ-DI-s^{a, b}

Uuring	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MT X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Ravirühm											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Algtaseme skoor, keskmine	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Nädal 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g, i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Nädal 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h, i}	-0,6		
Lühendid: ADA = adalimumab; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustik – puude indeks; IR = ebaadekvaatne vastus; MTX = metotreksaat; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib											
^a Toodud andmed on keskmised väärtused											
^b Tervise hindamise küsimustik – puude indeks: 0 = parim, 3 = halvim; 20 küsimust; 8 kategooriat: riietumine ja enesehooldamine, tõusmine, söömine, jalutamine, hügieen, ulatus, haare ja tegevused.											
^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND											
^d SELECT-MONOTHERAPY											

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs. platseebo või MTX-i võrdlus

^h Nominaalne $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs. platseebo või MTX-i võrdlus

ⁱ Nominaalne $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs. adalimumabi võrdlus

Uuringutes SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT ja SELECT-COMPARE andis ravi upadatsitiniibi annusega 15 mg tulemuseks märkimisväärselt suurema paranemise hommikuse liigesjäikuse kestvuse osas, võrreldes platseebo või MTX-iga.

Kliinilistes uuringutes teatasid upadatsitiniibiga ravitud patsiendid olulisest paranemisest elukvaliteedis, mida mõõdeti terviseülevaate (SF-36) lühivormi (36) füüsilise komponendi kokkuvõttega võrreldes platseebo ja MTX-iga. Lisaks teavitati upadatsitiniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga olulist väsimuse vähenemist, mida mõõdeti kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skooriga (FACIT-F).

Psoriaatiline artriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas ohutust ja efektiivsust hinnati kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskeselises platseebokontrolliga uuringus 18-aastastel või vanematel mõõduka kuni raske aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel. Kõigil patsientidel oli olnud aktiivne psoriaatiline artriit psoriaatilise artriidi klassifitseerimiskriteeriumide (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR) alusel vähemalt 6 kuud, vähemalt 3 valulikku liigest ja vähemalt 3 turses liigest ning aktiivne või anamneesis naastuline psoriaas. Mõlema uuringu puhul oli esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalal ACR20 ravivastuse.

SELECT-PsA 1 oli 24-nädalane uuring, mis viidi läbi 1705 patsiendil, kellel esines ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe mittebioloogilise DMARD-i suhtes. Uuringu alguses said 1393 patsienti (82%) samaaegselt vähemalt üht mittebioloogilist DMARD-i, 1084 patsienti (64%) said samaaegselt ainult MTX-i ja 311 patsienti (18%) said monoteraapiat. Patsiendid said upadatsitiniibi annuses 15 mg või 30 mg ööpäevas, adalimumabi või platseebot. 24. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid pimemeetodil üle upadatsitiniibi annustele 15 mg või 30 mg ööpäevas. SELECT-PsA 1 hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 5 aastat.

SELECT-PsA 2 oli 24-nädalane uuring, mis viidi läbi 642 patsiendil, kellel oli ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühe bioloogilise DMARD-i suhtes. Uuringu alguses said 296 patsienti (46%) samaaegselt vähemalt üht mittebioloogilist DMARD-i, 222 patsienti (35%) said samaaegselt ainult MTX-i ja 345 patsienti (54%) said monoteraapiat. Patsiendid said upadatsitiniibi annuse 15 mg või 30 mg ööpäevas või platseebot. 24. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid pimemeetodil üle upadatsitiniibi annusele 15 mg või 30 mg ööpäevas. SELECT-PsA 2 hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 3 aastat.

Kliiniline ravivastus

12. nädalal saavutas mõlemas uuringus statistiliselt märksa suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ACR20 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 8). Toime algus oli kiire erinevate mõõdikute alusel, olulised ravivastused ilmnesid ACR20 puhul juba 2. ravinädalal.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeboga üksikuid ACR-i komponente, sh valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnangud, HAQ-DI, valu hinnang ja hsCRP.

Uuringus SELECT-PsA 1 saavutas ravi 15 mg upadatsitiniibiga samaväärsed tulemused võrreldes adalimumabiga patsientide hulga alusel, kes saavutasid 12. nädalal ACR20 ravivastuse, paremust adalimumabi ees ei olnud siiski võimalik näidata.

Mõlemas uuringus täheldati esmaste ja teiseste tulemusnäitajate puhul sarnaseid ravivastuseid nii üksi kui ka kombinatsioonis metotreksaadiga.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati olenemata hinnatud patsientide alagruppidest, sh grupeerimine algtaseme KMI, algtaseme hsCRP ja varasemate mittebioloogiliste DMARD-ide arvu (≤ 1 või > 1) alusel.

Tabel 8 Kliiniline ravivastus uuringutes SELECT-PsA 1 ja SELECT-PsA 2

Uuring	SELECT-PsA1 mittebioloogiline DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		–	33 (24, 42) ^{d,e}	
24. nädal	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. nädal		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. nädal	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. nädal		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. nädal	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. nädal		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % patsientidest (95% CI)					
12. nädal	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. nädal	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. nädal		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Entesiidi leevenemine (LEI = 0), % patsientidest (95% CI)^a					
12. nädal	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. nädal	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. nädal		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Daktüliidi leevenemine (LDI = 0), % patsientidest (95% CI)^b					
12. nädal	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. nädal	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. nädal		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % patsientidest (95% CI)^c					
16. nädal	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. nädal	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. nädal		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % patsientidest (95% CI)^c					
16. nädal	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. nädal	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. nädal		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Lühendid: ACR20 (või 50 või 70) = Ameerika reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*) indeksi paranemine $\geq 20\%$ (või $\geq 50\%$ või $\geq 70\%$); ADA = adalimumab; bDMARD = bioloogiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; IR = ebapiisav ravivastus; MDA = haiguse minimaalne aktiivsus; PASI75 (või 90) = psoriaasi piirkonna ja raskusastme indeksi paranemine $\geq 75\%$ (või $\geq 90\%$); PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib
Patsiente, kes katkestasid randomiseeritud ravi või kelle puhul puudusid hindamisnädalal andmed, loeti analüüsides mittevastanuks. MDA, entesiidi leevenemise ja daktüliidi leevenemise korral 24./56. nädalal loeti 16. nädalal vabastatud patsiendid analüüsides mittevastanuks.

^a Algtasemel entesiidiga patsientidel (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 241, 270, ja 265 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 144 ja 133)

^b Algtasemel daktüliidiga patsientidel (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 126, 136, ja 127 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 64 ja 55)

^c Algtasemel patsientidel psoriaasiga $\geq 3\%$ kehapiinast (SELECT-PsA 1 puhul vastavalt n = 211, 214, ja 211 ning SELECT-PsA 2 puhul vastavalt n = 131 ja 130)

^d esmane tulemusnäitaja

^e Korduva kontrolliga p $\leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus

^f Korduva kontrolliga p $\leq 0,001$ upadatsitiniibi vs adalimumabi võrdlus (samaväärsusanalüüs)

Radiograafiline ravivastus

Uuringus SELECT-PsA 1 hinnati struktuursete kahjustuste progressiooni pärssimist radiograafiliselt ja seda väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (*modified Total Sharp Score*, mTSS) ning selle komponentide (erosiooniskoor ja liigeseruumi ahenemise skoor) muutusena algtasemest 24. nädalal.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga pärssis 24. nädalaks statistiliselt oluliselt struktuursete liigesekahjustuste progresseerumist võrreldes platseeboga (tabel 9). Erosiooniskoor ja liigesekahjustuste ahenemise skoor olid kooskõlas üldiste skooridega. 24. nädalal oli radiograafilise progressioonita (mTSS-i muutus $\leq 0,5$) patsientide osakaal 15 mg upadatsitiniibi puhul suurem kui platseeborühma puhul.

Tabel 9 Radiograafilised muutused uuringus SELECT-PsA 1

Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifitseeritud Sharpi koguskoor, keskmine muutus algtaseme väärtusest (95% CI)			
24. nädal	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
56. nädal ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal^b, % (95% CI)			
24. nädal	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
56. nädal ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Lühendid: ADA = adalimumab; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib			
^a Kõik andmed platseebo kohta 56. nädalal on saadud lineaarse ekstrapoleerimisega			
^b Progresseerumise puudumine on mTSS-i muutus $\leq 0,5$			
^c Korduva kontrolliga p $\leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus			

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

Uuringus SELECT-PsA 1 ilmnes 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest, hinnatuna HAQ-DI-ga (-0,42 [95% CI: -0,47, -0,37]) võrreldes platseeboga (-0,14 [95% CI: -0,18, -0,09]); paranemine adalimumabiga ravitud patsientidel oli -0,34 (95% CI: -0,38, -0,29). Uuringus SELECT-PsA 2 ilmnes 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel HAQ-DI statistiliselt oluline paranemine algtasemest (-0,30 [95%

CI: -0,37, -0,24]) võrreldes platseeboga (-0,10 [95% CI: -0,16, -0,03]). Füüsilise funktsiooni paranemine säilis 56. nädala jooksul mõlemas uuringus.

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati skooriga SF-36v2. Mõlemas uuringus ilmnes 12. nädalal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel füüsiliste komponentide kokkuvõtva (*Physical Component Summary*) skoori statistiliselt märksa suurem paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Mõlemas uuringus ilmnes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 12. nädalal võrreldes platseeborühmaga väsimuse statistiliselt oluline paranemine algtasemest, mõõdetuna FACIT-F skooriga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Uuringu alguses teatati psoriaatilisest spondüliidist 31%-l ja 34%-l patsientidest vastavalt uuringus SELECT-PsA 1 ja uuringus SELECT-PsA 2. 24. nädalal ilmnes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud psoriaatilise spondüliidiga patsientidel haiguse aktiivsuskooi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. Paranemine algtasemest säilis 56. nädalani mõlemas uuringus.

Aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimeas, mitmekeskuselises, platseebokontrolliga uuringus 18-aastastel või vanematel patsientidel, kellel oli aktiivne radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit. Uuring SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) oli 52-nädalane platseebokontrolliga uuring aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 314 patsiendil, kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ravimile (MSPVA) või talumatus või vastunäidustus MSPVA-de suhtes. Patsientidel pidid olema objektiivsed põletikunäitajad, mida näitas C-reaktiivse valgu (CRP) suurenenud sisaldus (määratletud kui > normi ülempiirist) ja/või magnetresonantsuuringul (MRT) sakroiliit ning selgete struktuursete kahjustuste puudumine ristluu-niudeluu liigestes röntgenuuringul. Patsientidel oli aktiivne haigus, mis oli määratletud skriinimisvisiidil ja algtaseme visiidil Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksiga (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 ning patsiendi enda kogu seljavalu hindamisskooriga ≥ 4 numbrilisel hindamiskaalal (NRS) 0 – 10. Patsientidel olid olnud algtasemel radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi sümptomid keskmiselt 9,1 aastat ning 29,1% patsientidest kasutas samaaegselt csDMARD-e. 32,9%-l patsientidest oli ebapiisav ravivastus ravile bDMARD-idega või nende talumatus. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 52. nädalal viidi kõik platseebile randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmase uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse). Uuringud hõlmasid pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 2 aastat. Patsientidest, kes algusest randomiseeriti upadatsitiniibi ravile, jätkasid 75% (117/156) uuringus SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) ravi 2 aasta jooksul.

Kliiniline ravivastus

Uuringus SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) saavutas 14. nädalaks oluliselt suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ASAS40 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 10). Arvulist erinevust ravigruppide vahel täheldati kõigis ajapunktides 2. nädalast 14. nädalani.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeborühmaga 14. nädalaks ASAS komponente nagu patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele, kogu seljavalu hinnang, põletik ja funktsioon ning muid haiguse aktiivsuse näitajaid, sh hsCRP.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati eri alarühmades, sh grupeerimine soo, algtaseme KMI, aksiaalse spondüloartriidi sümptomite kestuse, algtaseme hsCRP, MRT sakroiliidi, ja bDMARD-ide varasema kasutamise järgi.

Tabel 10. Kliiniline ravivastus uuringus SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Ravirühm	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % patsientidest (95% CI)^a		
14. nädal	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
52. nädal	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20, % patsientidest (95% CI)^a		
14. nädal	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS-i osaline leevenemine, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
ASDAS-CRP muutus algtasemest (95% CI)		
14. nädal	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS-i passiivne haigus, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS-i väikese aktiivsusega haigus, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Lühendid: ASAS20 (või ASAS40) = spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu alusel $\geq 20\%$ (või $\geq 40\%$) paranemine; ASDAS-CRP = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk; BASDAI = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; PBO = platseebo; UPA= upadatsitiniib		
^a ASAS20 (ASAS40) ravivastus on $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) paranemine ja absoluutne paranemine algtasemest ≥ 1 (≥ 2) ühiku (vahemik 0 kuni 10) ≥ 3 -s 4-st domeenist (patsiendi üldhinnang, kogu seljavalu, funktsioon ja põletik) ning võimaliku järelejäänud domeeni mittehalvenemine (mis määratakse halvenemisena $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku ASAS20 puhul või halvenemisena > 0 ühiku ASAS40 puhul).		
^b Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus		
^c Korduva kontrolliga $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus		
^d Nominaalne $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdluses vastavalt eelnevalt määratletud korduva kontrolliga testimisjärjestusele		
Binaarsete tulemusnäitajate puhul põhinevad tulemused ravivastuseta osalejate andmete imputeerimisel mitme imputatsiooniga. Pidevate tulemusnäitajate puhul põhinevad tulemused vähimruutude keskmise muutusel algtasemega võrreldes, kasutades mitmetasemeliste mudelite kordusmõõtmiste analüüsi.		

Efektiivsus püsis 2 aasta jooksul, nagu hinnatuna tabelis 10 esitatud tulemusnäitajate põhjal.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud tulemused

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel ilmnes 14. nädalal BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) alusel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga.

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel paranes 14. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt kogu seljavalu ja öine seljavalu.

15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel paranes 14. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt tervisega seotud elukvaliteet ja üldine tervis, mõõdetuna vastavalt ASQoL-i ja ASAS-i terviseindeksiga.

BASFI, kogu seljavalu ja öise seljavalu, ASQoL-i ja ASAS-i terviseindeksi paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Põletiku objektiivne mõõtmine

Põletikunähte hinnati MRT-ga ja väljendati ristluu-niudeluu liigeste Kanada spodüloartriidi uuringute konsortsiumi (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC) skoori muutuse järgi algtaasemega võrreldes. 14. nädalal täheldati 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel lülisamba põletikunähtude olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga. MRT-ga hinnatud põletikunähtajate paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)

Upadatsitiniibi annuse 15 mg ööpäevas efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskeselises platseebokontrolliga uuringus, mis tehti 18-aastastel või vanematel aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, võttes aluseks haiguse aktiivsusskoori (BASDAI) ≥ 4 ja patsiendi kogu seljavalu hindamisskoori ≥ 4 . Mõlemad uuringud hõlmasid pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 2 aastat.

SELECT-AXIS 1 oli 14-nädalane platseebokontrolliga uuring, mis viidi läbi 187 anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või talumatus või vastunäidustus MSPVA-de suhtes ning puudus varasem kokkupuude bioloogiliste DMARD-idega. Uuringu alguses oli patsientidel olnud anküloseeriva spondüliidi sümptomid keskmiselt 14,4 aastat ja ligikaudu 16% patsientidest raviti samal ajal csDMARD-idega. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 14. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse).

SELECT-AXIS 2 (AS) oli 14-nädalane platseebokontrolliga uuring 420-l anküloseeriva spondüliidiga patsiendil, kes olid varem kasutanud bDMARD-e (77,4%-l efektiivsus puudus kas TNF-inhibiitori või interleukiin-17 inhibiitori (IL-17i) suhtes; 30,2%-l oli talumatus; 12,9% oli varem kasutanud kaht bDMARD-i, kuid efektiivsuse puudumist ei olnud). Uuringu alguses olid patsientidel olnud anküloseeriva spondüliidi sümptomid keskmiselt 12,8 aastat ning ligikaudu 31% patsientidest kasutas samaaegselt csDMARD-i. Patsiendid said 15 mg upadatsitiniibi ööpäevas või platseebot. 14. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmane uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse).

Patsientidest, kes algselt randomiseeriti upadatsitiniibi ravile, jätkasid 72% (67/93) uuringus SELECT-AXIS 1 ja 77% (163/211) uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) ravi 2 aasta jooksul.

Kliiniline ravivastus

Mõlemas uuringus saavutas 14. nädalaks oluliselt suurem osa 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest ASAS40 vastuse võrreldes platseeborühmaga (tabel 11). Arvulist erinevust ravigruppide vahel täheldati uuringus SELECT-AXIS 1 alates 2. nädalast ja uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) ASAS40 suhtes alates 4. nädalast.

Ravi 15 mg upadatsitiniibiga parandas võrreldes platseeborühmaga 14. nädalaks üksikuid ASAS komponente (patsiendi üldhinnang haiguse aktiivsusele, kogu seljavalu hinnang, põletik ja funktsioon) ning muid haiguse aktiivsuse näitajaid, sh hsCRP.

15 mg upadatsitiniibi efektiivsust näidati olenemata hinnatud patsientide alagruppidest, sh grupeerimine soo, algaseme KMI, anküloseeriva spondüliidi sümptomite kestuse, algaseme hsCRP ja bDMARD-ide varasema kasutamise alusel.

Tabel 11. Kliiniline ravivastus

Uuring	SELECT-AXIS 1 bDMARD-e mittekasutanud		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % patsientidest (95% CI) ^{a, b}				
14. nädal	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5;;61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % patsientidest (95% CI) ^a				
14. nädal	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^e	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS-i osaline leevenemine, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
ASDAS-CRP muutus algtasemest (95% CI)				
14. nädal	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; - 1,28) ^c	-0,49 (-0,62; - 0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
ASDAS-i passiivne haigus, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS-i väikese aktiivsusega haigus, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
ASDAS-i oluline paranemine, % patsientidest (95% CI)				
14. nädal	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^c
^a ASAS20 (ASAS40) ravivastus on ≥ 20% (≥ 40%) paranemine ja absoluutne paranemine algtasemest ≥ 1 (≥ 2) ühiku (vahemik 0 kuni 10) ≥ 3-s 4-st domeenist (patsiendi üldhinnang, kogu seljavalu, funktsioon ja põletik) ning võimaliku järelejäänud domeeni mittehalvenemine (mis määratakse halvenemisena ≥ 20% ja ≥ 1 ühiku ASAS20 puhul või halvenemisena > 0 ühiku ASAS40 puhul).				
^b Esmane tulemusnäitaja				
^c Korduva kontrolliga p ≤ 0,001 upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus				
^d Korduva kontrolliga p ≤ 0,01 upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus				
^e Võrdlus, korduva kontrollita				
^f SELECT-AXIS 1 järelanalüüs, korduva kontrollita				
Binaarsete tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks mittevastajate hindamisväärtuse analüüs (SELECT-AXIS 1) ja ravivastuseta osalejate andmete imputeerimine mitme imputatsiooniga (SELECT-AXIS 2 [AS]. Pidevate tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks vähimate ruutude keskmine muutus algtasemest, kasutades segamudeleid korduvate mõõtmiste analüüsiks.				

Mõlemas uuringus püsis efektiivsus 2 aastat, hinnatuna tabelis 11 esitatud tulemusnäitajate põhjal.

Füüsilise funktsiooni ravivastus ja tervisega seotud ravitulemused

Mõlemas uuringus saavutati 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalal BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) muutuse alusel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga. BASFI paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks oluliselt kogu seljavalu ja öine seljavalu võrreldes platseeboga. Kogu seljavalu ja öise seljavalu paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks oluliselt tervisega seotud elukvaliteet ja üldine tervis mõõdetuna vastavalt ASQol-i ja ASAS-i terviseindeksiga võrreldes platseeboga. ASQol-i ja ASAS-i terviseindeksi paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Entesiit

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud olemasoleva entesiidiga patsientidel (n = 310) 14. nädalaks entesiit oluliselt võrreldes platseeboga, mõõdetuna Maastrichti anküloseeriva spondüliidi entesiidi skooriga (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES). Entesiidi paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Lülisamba liikuvus

Uuringus SELECT-AXIS 2 (AS) paranes 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel 14. nädalaks lülisamba liikuvus oluliselt võrreldes platseeborühmaga, mõõdetuna Bathi anküloseeriva spondüliidi metroloogia indeksiga (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI). BASMI paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Põletiku objektiivne mõõtmine

Põletikunäitajaid hinnati MRT-ga ja väljendati SPARCC lülisambaskoori muutusena algtaasemest. 14. nädalal täheldati mõlemas uuringus 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel lülisamba põletikunähtude olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga. MRT-ga hinnatud põletikunäitajate paranemine püsis 2 aasta jooksul.

Hiidrakuline arteriit

Upadatsitiniibi 15 mg annuse üks kord ööpäevas kasutamise efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrolliga uuringus SELECT-GCA esmaselt tekkinud või taastekkinud hiidrakulise arteriidiga 50-aastastel ja vanematel patsientidel. SELECT-GCA oli 52-nädalane uuring, milles 428 patsienti randomiseeriti suhtega 2:1:1 rühmadesse, kellele manustati üks kord ööpäevas kas 15 mg upadatsitiniibi, 7,5 mg upadatsitiniibi või platseebot. Kõik patsiendid said taustaravi kortikosteroidiga (prednisoon või prednisoloon). Upadatsitiniibiga ravitud rühmad järgisid varem kindlaksmääratud vähenevas annuses kortikosteroidi raviskeemi kuni 0 mg-ni jõudmiseni 26 nädala jooksul; platseeboga ravitud rühm järgis varem kindlaksmääratud vähenevas annuses kortikosteroidi raviskeemi kuni 0 mg-ni 52 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli püsiva remissiooni saavutanud patsientide osakaal 52. nädalal, mida määratleti hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite puudumisena 12. nädalast kuni 52. nädalani ja uuringuplaanis määratud vähenevas annuses kortikosteroidide raviskeemi järgimisena. Patsiendid, kes katkestasid uuringuravi enneaegselt (upadatsitiniib või platseebo) või kellel puudus uuringuhindamine, liigitati ravivastuseta patsientideks. Uuring sisaldas 52-nädalast jätkuperioodi, millega koos oli uuringu kogukestus kuni 2 aastat.

Kliiniline ravivastus

Upadatsitiniibi 15 mg annuse ja 26-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidraviga saavutati 52. nädalaks rohkem kortikosteroidivaba remissiooni võrreldes platseebo ja 52-nädalase väheneva annusega kortikosteroidraviga (tabel 12). Püsiva remissiooni ja püsiva täieliku remissiooni saavutamise tulemused 52. nädalaks olid mõlemad kooskõlas liittulemusnäitajate tulemustega. Püsiva remissiooni korral 52. nädalal (esmane tulemusnäitaja) liigitati uuringuravi enneaegse katkestamise tõttu (platseebo: 19,6%; 15 mg upadatsitiniibi: 20,1%) või puuduva uuringuhindamise tõttu (platseebo: 0,9%; 15 mg upadatsitiniibi: 0,5%) mõlemas rühmas sarnane protsent patsientidest ravivastuseta patsientideks.

Raviefekt patsientide alarühmades (sugu, vanus, rass, varasem interleukiin-6 inhibiitori kasutamine, esmaselt tekkinud või taastekkinud hiidrakuline arteriit, ravieelne kortikosteroidi annus ja hiidrakuline arteriit koos reumaatilise polümüalgiaga või ilma) oli kooskõlas uuringu üldises populatsioonis saavutatud tulemustega.

Vähemalt üks hiidrakulise arteriidi ägenemine tekkis 52. nädalaks märkimisväärselt väiksemal osal 15 mg upadatsitiniibi ja 26-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidi raviskeemiga ravitud patsientidest võrreldes platseebo ja 52-nädalast vähenevas annuses kortikosteroidi raviskeemi kasutanud patsientidega. Peale selle oli upadatsitiniibi rühmas ägenemise risk märkimisväärselt väiksem kui platseeborühmas, mõõdetuna ajaga esimese ägenemise tekkimiseni 52. nädala jooksul (tabel 12).

Tabel 12. Kliiniline ravivastus uuringus SELECT-GCA

Ravirühm	PBO + 52-nädalane väheneva annusega kortikosteroidravi N = 112	UPA 15 mg + 26-nädalane väheneva annusega kortikosteroidravi N = 209	Raviviiside erinevus (95% CI)
Püsiv remissioon 52. nädalal ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3; 27,8)
Püsiv täielik remissioon 52. nädalal ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3; 30,2)
Täielik remissioon 52. nädalal ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4; 40,2)
Täielik remissioon 24. nädalal ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7; 31,9)
Aeg esimese hiidrakulise arteriidi ägenemiseni kuni 52. nädalani ^d			0,57% ^g (0,399; 0,826)
Patsiendid ühe või mitme hiidrakulise arteriidi ägenemisega 52. nädalani ^d	55,6%	34,3%	0,47% ^{e,h} (0,29; 0,74)

Lühendid: ESR = erütrotsüütide settimise kiirus; GCA = hiidrakuline arteriit; hsCRP = kõrgtundlik C-reaktiivne valk; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib

^a Püsivat remissiooni defineeritakse hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite puudumise saavutamisenä 12. nädalast 52. nädalani ja uuringuplaanis määratud vähenevas annuses kortikosteroidiga raviskeemi järgimisena

^b Püsivat täielikku remissiooni määratakse hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite puudumise saavutamisenä 12. nädalast 52. nädalani, ESR-i normaliseerumisenä (väärtuseni ≤ 30 mm/h; kui ESR on > 30 mm/h ja selle suurenemine ei ole põhjustatud hiidrakulisest arteriidist, võib see kriteerium olla siiski täidetud) 12. nädalast 52. nädalani, hsCRP normaliseerumisenä väärtuseni < 1 mg/dl ilma suurenemiseta ≥ 1 mg/dl (2 järjestikusel visiidil) 12. nädalast 52. nädalani ja uuringuplaanis määratud vähenevas annuses kortikosteroidiga raviskeemi järgimisena

^c Täielikku remissiooni defineeritakse hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite puudumise saavutamisenä, ESR-i normaliseerumisenä (väärtuseni ≤ 30 mm/h; kui ESR on > 30 mm/h ja selle suurenemine ei ole põhjustatud hiidrakulisest arteriidist, võib see kriteerium olla siiski täidetud), hsCRP normaliseerumisenä väärtuseni < 1 mg/dl ja uuringuplaanis määratletud vähenevas annuses kortikosteroidiga raviskeemi järgimisenä

^d Hiidrakulise arteriidi ägenemist defineeritakse hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite taastekkimisenä või ESR-i väärtuse > 30 mm/h (hiidrakulisest arteriidist põhjustatud) esinemisenä, mille korral on vaja suurendada kortikosteroidi annust, ning seda kaalutakse ainult pärast seda, kui kõik 3 järgmist kriteeriumit on täidetud: hiidrakulise arteriidi nähtude ja sümptomite taastekke puudumine, ESR-i normaliseerumine ja kortikosteroidi annuse mittesuurendamine. Uuringus osalejatel, kelle hindamise tulemusena ei ole kõik 3 kriteeriumit täidetud, loetakse olevat ravieelne hiidrakulise arteriidi ägenemine. Aega hiidrakulise arteriidi esmakordse ägenemisenä arvestatakse ajast, kui kõik kolm eeltoodud kriteeriumit on täidetud. Uuringus osalejad, kes vastavad kõigile kolmele eeltoodud kriteeriumile, kuid kellel hiidrakulise arteriidi ägenemist ei teki, tsenseeritakse viimasel hindamisel

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Riskitiheduste suhe

^h Šansside suhe

Kumulatiivne kortikosteroidi annus

Patsientidel, kes lõpetasid 52-nädalase jälgimise, oli kumulatiivne kortikosteroidi annus 52. nädalal märkimisväärselt väiksem patsientidel, keda raviti upadatsitiniibi 15 mg annusega ja 26-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidraviga, võrreldes platseebo ja 52-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidraviga (mediaan vastavalt 1615 mg vs. 2882 mg). Kumulatiivse kortikosteroidi annuse võrdlust upadatsitiniibi rühma ja platseeborühma vahel mõjutavad erinevad eelnevalt määratletud steroidi annuse vähendamise raviskeemid upadatsitiniibi rühmas võrreldes platseeborühmaga.

Tervisega seotud ravitulemused

Väsimust hinnati FACIT-väsimuse skoori põhjal. 15 mg upadatsitiniibi ja 26-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidraviga ravitud patsientidel paranes FACIT-väsimuse skoor 52. nädalaks ravieelsega võrreldes märkimisväärselt rohkem kui platseebot ja 52-nädalast vähenevas annuses kortikosteroidravi saanud patsientidel (4,0, 95% CI: (1,33; 6,76).

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati SF-36 põhjal. 15 mg upadatsitiniibi ja 26-nädalase vähenevas annuses kortikosteroidravi saanud patsientidel paranes SF-36 füüsilise komponendi koondskoor 52. nädalaks ravieelsega võrreldes märkimisväärselt rohkem kui platseebot ja 52-nädalast vähenevas annuses kortikosteroidravi saanud patsientidel (3,7 5, 95% CI: 1.39; 6.11).

Atoopiline dermatiit

Üks kord ööpäevas manustatud 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ja AD UP) kokku 2782 patsiendil (alates 12 aasta vanusest). Upadatsitiniibi hinnati 542 (344 esmases analüüsis) noorukil ja 2240 täiskasvanud patsiendil, kellel oli mõõdukas kuni raske atoopiline dermatiit (AD), mis ei olnud paiksete ravimite abil piisavalt kontrollitav. Ravi alguses pidid patsiendid vastama järgmistele tingimustele: uuriija üldise hinnangu (vIGA-AD) skoor ≥ 3 AD üldhinnangus (erüteem, induratsioon/papulatsioon ja immitsemine/koorumine) suureneval raskuse skaalal 0 kuni 4, ekseemi ala ja raskusastme indeksi (EASI) skoor ≥ 16 (liitskoor, milles hinnatakse erüteemi, turse/papulatsiooni, kriimustuste ja lihheniseerumise ulatust ja raskust 4 erinevas kohas kehal), minimaalne kehapiinna (BSA) haaratuse osakaal $\geq 10\%$ ja nädala keskmine halvima sügeluse numbriline hindamisskaala (NRS) ≥ 4 .

Kõigis kolmes uuringus said patsiendid 16 nädala jooksul üks kord ööpäevas 15 mg, 30 mg upadatsitiniibi või platseebot. AD UP uuringus said patsiendid ka samal ajal paikselt kasutatavaid kortikosteroide (TCS). Pärast topeltpimeda perioodi lõppu said algul upadatsitiniibi saavad randomiseeritud patsiendid sama annust kuni 260. nädalani. Platseeborühma patsiendid randomiseeriti uuesti 1 : 1-suhtega saama kuni 260. nädalani 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi.

Näitajad ravi alguses

Monoteraapia uuringutes (MEASURE UP 1 ja 2) oli 50,0%-l patsientidest ravi alguses vIGA-AD skoor 3 (mõõdukas) ja 50,0%-l patsientidest oli ravi alguses vIGA-AD skoor 4 (raske). Keskmine EASI ravi alguse skoor oli 29,3 ja keskmine ravi alguse nädalane halvima sügeluse NRS oli 7,3. Samaaegses TCS-uuringus (AD UP) oli 47,1%-l patsientidest ravi alguses vIGA-AD skoor 3 (mõõdukas) ja 52,9%-l patsientidest oli ravi alguses vIGA-AD skoor 4 (raske). Keskmine EASI skoor ravi alguses oli 29,7 ja ravi alguse nädalane halvima sügeluse keskmine NRS oli 7,2.

Kliiniline ravivastus

Monoteraapia (MEASURE UP 1 JA MEASURE UP 2) ja samaaegse TCS (AD UP) uuringud

15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest saavutas 16. nädalal võrreldes platseeboga vIGA-AD 0 või 1, EASI 75 või halvema sügeluse NRS-i paranemise ≥ 4 punkti. Samuti saavutati naha olukorra ja sügeluse kiire paranemine (vt tabel 13).

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid EASI 75 ravivastuse ja keskmine protsentuaalne muutus ravi algusest vastavalt halvima sügeluse NRS-is kuni 16. nädalani uuringutes MEASURE UP 1 ja 2.

Tabel 13. Upadatsitiniibi efektiivsuse tulemused

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomiseeritud patsientide arv	281	281	285	278	276	282	304	300	297
16. nädala tulemusnäitajad, ravivastusega patsientide % (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (kaas-esmane)	8 (5;12)	48 ^d (42;54)	62 ^d (56;68)	5 (2;7)	39 ^d (33;45)	52 ^d (46;58)	11 (7;14)	40 ^d (34;45)	59 ^d (53;64)
EASI 75 ^a (kaas-esmane)	16 (12;21)	70 ^d (64;75)	80 ^d (75;84)	13 (9;17)	60 ^d (54;66)	73 ^d (68;78)	26 (21;31)	65 ^d (59;70)	77 ^d (72;82)
EASI 90 ^a	8 (5;11)	53 ^d (47;59)	66 ^d (60;71)	5 (3;8)	42 ^d (37;48)	58 ^d (53;64)	13 (9;17)	43 ^d (37;48)	63 ^d (58;69)
EASI 100 ^a	2 (0;3)	17 ^d (12;21)	27 ^d (22;32)	1 (0;2)	14 ^d (10;18)	19 ^d (14;23)	1 (0;3)	12 ^e (8;16)	23 ^d (18;27)
Halvima sügeluse NRS ^c (≥ 4 -punktiline paranemine)	12 (8;16)	52 ^d (46;58)	60 ^d (54;66)	9 (6;13)	42 ^d (36;48)	60 ^d (54;65)	15 (11;19)	52 ^d (46;58)	64 ^d (58;69)

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Varase algusega tulemusnäitajad, ravivastusega patsientide % (95% CI)									
EASI 75 ^a (2. nädalal)	4 (1;6)	38 ^d (32;44)	47 ^d (42;53)	4 (1;6)	33 ^d (27;39)	44 ^d (38;50)	7 (4;10)	31 ^d (26;36)	44 ^d (38;50)
Halvima sügeluse NRS (≥ 4-punktiline paranemine 1. nädalal) ^{c,f}	0 (0;1)	15 ^d (11;19)	20 ^d (15;24)	1 (0;2)	7 ^d (4;11)	16 ^d (11;20)	3 (1;5)	12 ^d (8;16)	19 ^d (15;24)

Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo

Uuritavad, kes vajasisid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastusega uuringus osalejate hulka. Patsientide arv ning protsent, kes, tulenevalt päästeravimi kasutamisest määratleti 16. nädalal EASI 75 ja vIGA-AD 0/1 näitajate järgi ravivastusega uuringus osalejate hulka platseebo, 15 mg upadatsitiniibi, ning 30 mg upadatsitiniibi rühmas, olid vastavalt 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) uuringus MEASURE UP 1; 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) uuringus MEASURE UP 2; ning 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) uuringus AD UP.

^a Põhineb randomiseeritud osalejate arvul

^b Ravivastusega patsient määratleti kui patsient, kellel oli vIGA-AD 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“) koos vähenemisega ≥ 2 punkti 0–4 järjestusskaalal

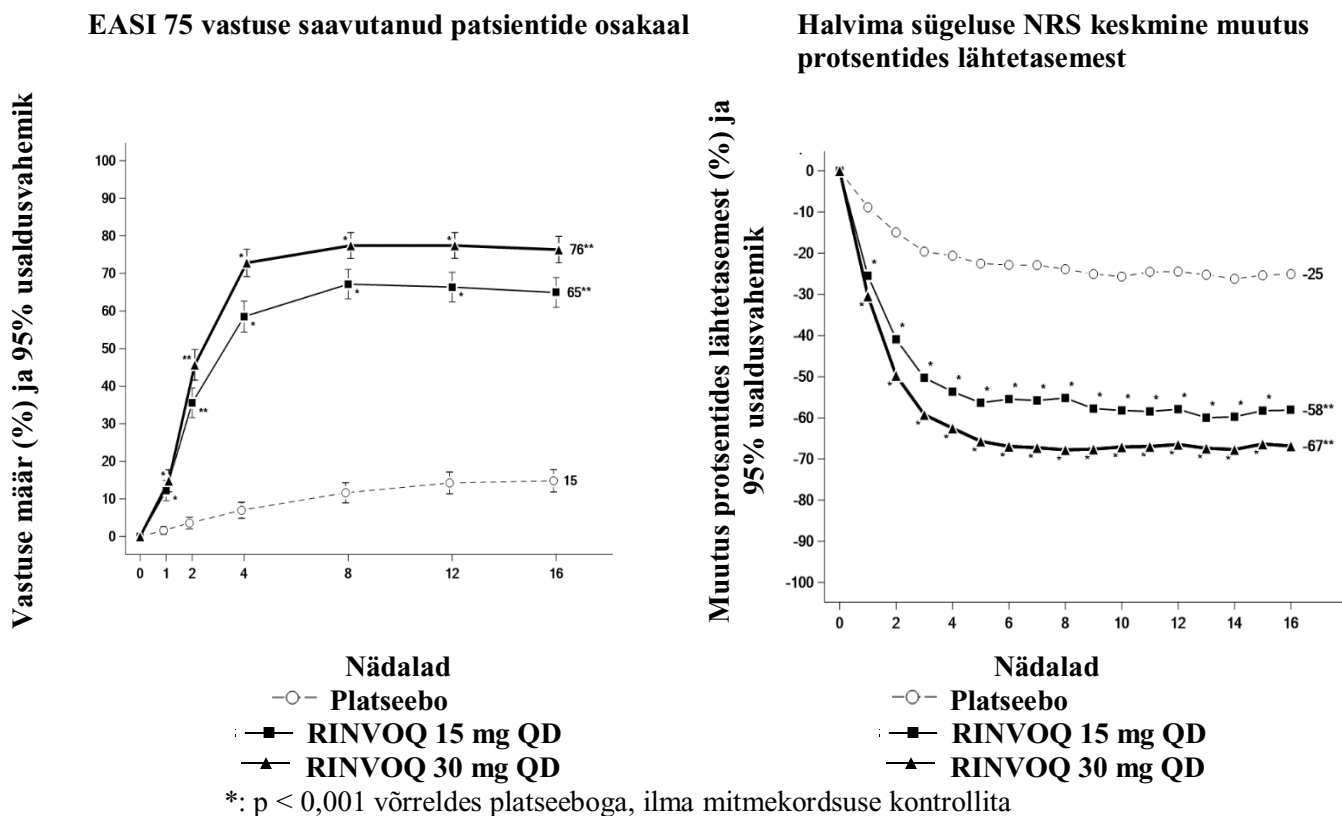
^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli halvima sügeluse NRS ≥ 4 uuringu alguses)

^d Statistiliselt oluline võrreldes platseeboga $p < 0,001$

^e $p < 0,001$ võrreldes platseeboga, ilma mitmekordsuse kontrollita

^f Platseeboga võrdluses statistiliselt oluline paranemine oli uuringutes MEASURE UP 1 ja 2 täheldatav upadatsitiniibi 30 mg annusega ravi alustamisest ühe päeva möödudes ning upadatsitiniibi 15 mg annusega ravi alustamisest kahe päeva möödudes

Joonis 1 EASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja keskmine protsentuaalne muutus halvima sügelusest NRS algtasemest uuringutes MEASURE UP 1 ja MEASURE UP 2



***: statistiliselt oluline võrreldes platseeboga $p < 0,001$

Ravi mõjud alarühmades (kehakaal, vanus, sugu, rass ja eelnev süsteemne ravi immunosupressantidega) olid kooskõlas kogu uuringu populatsiooni tulemustega.

15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel säilisid 16. nädala tulemused kuni 52. nädalani.

Elukvaliteet / patsiendi teatatud tulemusnäitajad

Tabel 14 Patsiendi teatatud upadatsitiniibi tulemused 16. nädalal

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Randomiseeritud patsientide arv	281	281	285	278	276	282
Ravivastusega patsientide % (95% CI)						
ADerm-SS nahavalu (≥ 4 -punktiline paranemine) ^a	15 (10;20)	54 ^e (47;60)	63 ^e (57;69)	13 (9;18)	49 ^e (43;56)	65 ^e (59;71)
ADerm-IS uni (≥ 12 -punktiline paranemine) ^{a,b}	13 (9;18)	55 ^e (48;62)	66 ^e (60;72)	12 (8;17)	50 ^e (44;57)	62 ^e (56;69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2;7)	30 ^e (25;36)	41 ^e (35;47)	5 (2;7)	24 ^e (19;29)	38 ^e (32;44)
HADS ärevuse skoor < 8 ja HADS depressiooni skoor < 8 ^d	14 (8;20)	46 ^e (37;54)	49 ^e (41;57)	11 (6;17)	46 ^e (38;54)	56 ^e (48;64)
Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo; DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>) = dermatoloogiline elukvaliteedi indeks; HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) = haigla ärevuse ja depressiooni skaala Uuritavad, kes vajasisid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastuseta uuringus osalejate hulka. Määratud läviväärtused vastavad minimaalselt kliiniliselt olulisele erinevusele (MCID) ja neid kasutati ravivastuse määramiseks. ^a Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kelle hindamise skoor oli $> MCID$ uuringu alguses). ^b ADerm-IS uni hindab AD-st põhjustatud raskusi uinumisel, une mõju ja öösel ärkamist. ^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli DLQI > 1 uuringu alguses) ^d Tulemused kajastavad hindamiskriteeriumitele vastavat patsientide alamrühma (patsiente, kelle HADS ärevuse skoor oli uuringu alguses ≥ 8 või kelle HADS depressiooni skoor oli uuringu alguses ≥ 8) ^e Statistiliselt oluline võrreldes platseeboga $p < 0,001$						

Haavandiline koliit

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus: kahes induktsioonravi replikatsioonuuringus, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) ja UC-2 (U-ACCOMPLISH), ja säilitusravi uuringus UC-3 (U-ACHIEVE

Maintenance). Lisaks hinnati upadatsitiniibi ohutust ja efektiivsust pikaajalises jätku-uuringus UC-4 (U-ACTIVATE).

Haiguse aktiivsus põhines kohandatud Mayo skooril (aMS – *adapted Mayo score*, Mayo hindamissüsteem, välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskoorist, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskoor (*stool frequency subscore*, SFS), rektaalveritsuste alamskoor (*rectal bleeding subscore*, RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskoor (*endoscopy subscore*, ES).

Induktsioonravi uuringud (UC-1 ja UC-2)

Uuringutes UC-1 ja UC-2 randomiseeriti 988 patsienti (vastavalt 473 ja 515 patsienti) suhtega 2 : 1 rühmadesse, milles manustati 45 mg upadatsitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul ja milles tehti efektiivsuse analüüs. Kõigil kaasatud patsientidel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit, mida määratleti aMS-iga 5 kuni 9 ja ES-iga 2 või 3, ja varasem ravi oli tõestatud ebaõnnestunud, sealhulgas oli tekkinud ebapiisav ravivastus, ravivastus oli kadunud või oli olnud varasema tavapärase ravi ja/või bioloogilise ravi talumatus. Varasemat ravi ebaõnnestumist vähemalt ühe bioloogilise raviga (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine) esines vastavalt 52%-l (246/473) ja 51%-l (262/515) patsientidest. Varasemat ravi ebaõnnestumist tavapärase ravi, kuid mitte bioloogilise raviga (ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta) esines vastavalt 48%-l (227/473) ja 49%-l (253/515) patsientidest.

Uuringutes UC-1 ja UC-2 kasutasid ravieelselt kortikosteroide 39% ja 37% patsientidest, metotreksaati 1,1% ja 0,6% patsientidest ning aminosalitsülaate 68% ja 69% patsientidest. Tiopuriini ei olnud uuringutes lubatud samal ajal kasutada. Patsientide haiguse aktiivsus oli mõõdukas (aMS ≥ 5 ; ≤ 7) 61%-l ja 60%-l patsientidest ning raske (aMS > 7) 39%-l ja 40%-l patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 8. nädalaks. Tabelis 15 on näidatud esmane ja põhilised teised tulemusnäitajad, sealhulgas kliiniline ravivastus, limaskesta paranemine, limaskesta histoloogiline-endoskoopiline paranemine ja limaskesta süvapanemine.

Tabel 15 Induktsioonravi uuringutes UC-1 ja UC-2 8. nädalaks esmase ja põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Tulemusnäitaja	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Ravi erinevus (95% CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Ravi erinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Kliiniline ravivastus^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Limaskesta paranemine^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histoloogiline-endoskoopiline limaskesta paranemine^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Limaskesta süvaparandamine^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Lühendid: PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib; aMS = kohandatud Mayo skoor, mis põhineb Mayo hindamissüsteemil (välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskoorist, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskoor (SFS), rektaalveritsuste alamskoor (RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskoor (ES).
⁺ „Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumisega“ patsientide arv uuringutes UC-1 ja UC-2 on platseeborühmas vastavalt 78 ja 89 ning 45 mg upadatsitiniibi rühmas 168 ja 173; „Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta“ patsientide arv uuringutes UC-1 ja UC-2 on platseeborühmas vastavalt 76 ja 85 ning 45 mg upadatsitiniibi rühmas 151 ja 168.

* $p < 0,001$; kohandatud ravi erinevus (95% CI)

^a aMS-i kohaselt: $SFS \leq 1$ ja mitte kõrgem ravieelsest, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ ilma rabaduseta

^b aMS-i kohaselt: vähenemine ≥ 2 punkti ja $\geq 30\%$ ravieelsest ning RBS-i vähenemine ≥ 1 ravieelsest või absoluutne $RBS \leq 1$.

^c $ES \leq 1$ ilma rabaduseta

^d $ES \leq 1$ ilma rabaduseta ja Geboesi skoor $\leq 3,1$ (näitab neutrofiilide infiltratsiooni $< 5\%$ -l krüptidest, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

^e $ES = 0$, Geboesi skoor < 2 (näitab neutrofiilide puudumist krüptis või limaskesta päriskihis ning eosinofiilide arvu mitteduurenemist, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta)

Haiguse aktiivsus ja sümptomid

Osaline kohandatud Mayo skoor (*partial adapted Mayo score*, paMS) koosneb SFS-ist ja RBS-ist. Sümptomaatilist ravivastust paMS-i kohaselt määratletakse vähenemisena ≥ 1 punkti ja $\geq 30\%$ ravieelsest ja RBS-i vähenemisena ≥ 1 või absoluutväärtusena $RBS \leq 1$. Statistiliselt oluline paranemine platseeboga võrreldes paMS-i kohaselt tekkis juba 2. nädalal (UC-1: 60,1% vs 27,3%, ja UC-2: 63,3% vs 25,9%).

Pikendatud induktsioonravi

Kokku 125 patsiendil uuringutes UC-1 ja UC-2, kellel ei saavutatud pärast 8-nädalast ravi 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas kliinilist ravivastust, alustati 8-nädalast avatud induktsioonravi jätkuperioodi. Pärast veel 8-nädalast ravi (kokku 16 nädalat) 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas

saavutas 48,3% patsientidest aMS-i kohaselt kliinilise ravivastuse. Patsientide seas, kellel saavutati ravivastus 16-nädalase raviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas, säilitas kliinilise ravivastuse 52. nädalaks ravimisel 15 mg and 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas aMS-i kohaselt vastavalt 35,7% ja 66,7% ning kliinilise remissiooni aMS-i kohaselt 19,0% ja 33,3% patsientidest.

Säilitusravi uuring (UC-3)

UC-3 efektiivsuse analüüs tehti 451 patsiendi kohta, kellel saavutati kliiniline ravivastus aMS-i kohaselt 8-nädalase induktsioonraviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, milles manustati 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas kuni 52 nädala jooksul.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalaks. Tabelis 16 on näidatud põhilised teised tulemusnäitajad, sealhulgas kliinilise remissiooni püsimine, kortikosteroidideta kliiniline remissioon, limaskesta paranemine, limaskesta histoloogiline-endoskoopiline paranemine ja limaskesta süvapanemine.

Tabel 16. Säilitusravi uuringus UC-3 52. nädalaks esmase ja põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ravi erinevus 15 mg vs. platseebo (95% CI)	Ravi erinevus 30 mg vs. platseebo (95% CI)
Kliiniline remissioon^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Kliinilise remissiooni püsimine^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)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Ravi erinevus 15 mg vs. platseebo (95% CI)	Ravi erinevus 30 mg vs. platseebo (95% CI)
Limaskesta paranemine^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histoloogiline- endoskoopiline limaskesta paranemine^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Limaskesta süvaparaneimine^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumine ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Lühendid: PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib; aMS = kohandatud Mayo skoor, mis põhineb Mayo hindamissüsteemil (välja arvatud arstipoolne üldhinnang) vahemikus 0 kuni 9, mis koosnes kolmest alamskooriga, igaüks vahemikus 0 (normaalne) kuni 3 (kõige raskem): sooletühjenduste sageduse alamskoor (SFS), rektaalveritsuste alamskoor (RBS) ja keskselt hinnatav endoskoopia alamskoor (ES).

⁺“Varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumisega“ patsiente on 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas vastavalt 81, 71 ja 73. “Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta“ patsiente on 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibi ja platseebo rühmas vastavalt 68, 77 ja 81.

* p < 0,001; kohandatud ravi erinevus (95% CI)

^a aMS-i kohaselt: SFS ≤ 1 ja mitte kõrgem ravieelsest, RBS = 0, ES ≤ 1 ilma rabaduseta

^b Kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalal patsientide seas, kes saavutasid induktsioonravi lõpuks kliinilise remissiooni.

^c Kliiniline remissioon aMS-i kohaselt 52. nädalal ja kortikosteroidideta ≥ 90 päeva jooksul vahetult enne 52. nädalat patsientide seas, kes saavutasid induktsioonravi lõpuks kliinilise remissiooni.

^d ES ≤ 1 ilma rabaduseta

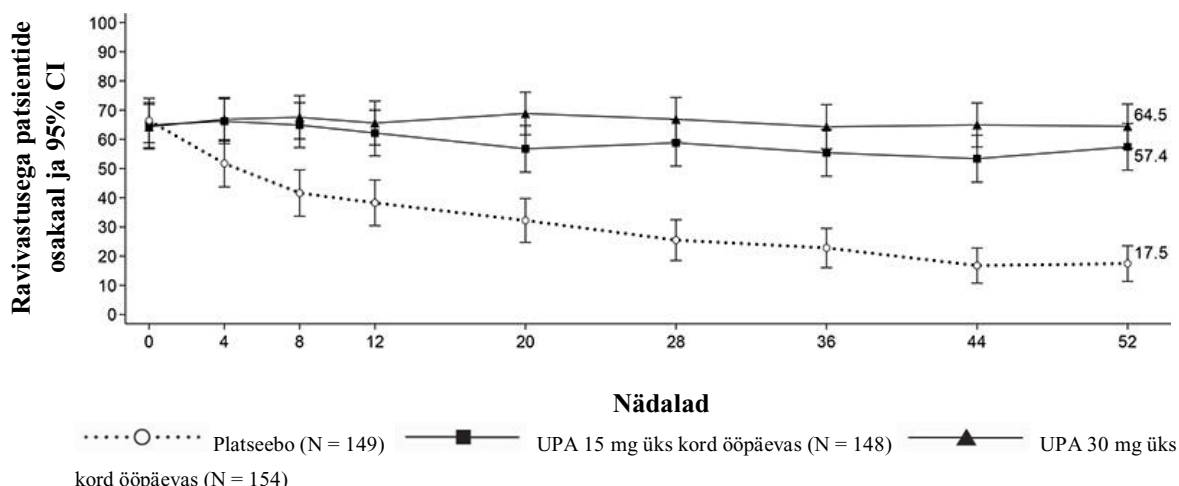
^e ES ≤ 1 ilma rabaduseta ja Geboesi skoor ≤ 3,1 (näitab neutrofiilide infiltratsiooni < 5%-l krüptidest, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

^f ES = 0, Geboesi skoor < 2 (näitab neutrofiilide puudumist krüptis või limaskesta päriskihis ning eosinofiilide arvu mittersuurenemist, krüptide hävimiseta ning ilma erosioonide, haavandite või granulatsioonkoeta).

Haigusümptomid

Sümptomaatiline remissioon paMS-i kohaselt, mis on määratletud kui $SFS < 1$ ja $RBS = 0$, saavutati aja jooksul 52. nädalaks rohkematel patsientidel, keda raviti 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga (joonis 2).

Joonis 2 Säilitusravi uuringus UC-3 kohandatud osalise Mayo skoori kohaselt aja jooksul sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Endoskoopiline hindamine

Endoskoopilist remissiooni (limaskestast normaalse välimuse saavutamine endoskoopilisel hindamisel) määratleti $ES = 0$ -ina. Oluliselt suuremal osal 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeborühmaga saavutati 8. nädalal endoskoopiline remissioon (UC-1: 13,7% vs. 1,3%, UC-2: 18,2% vs. 1,7%). Uuringus UC-3 saavutati oluliselt suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeboga 52. nädalal endoskoopiline remissioon (24,2% ja 25,9% vs. 5,6%). Patsientide seas, kellel saavutati limaskestast paranemine induktsioonravi lõpuks, püsis limaskestast paranemine 52. nädalal ($ES \leq 1$ ilma rabaduseta) oluliselt suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ravitud patsientidest võrreldes platseeboga (61,6% ja 69,5% vs. 19,2%).

Elukvaliteet

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel saavutati platseeboga võrreldes tervisega seotud elukvaliteedi oluliselt suurem ja kliiniliselt oluline paranemine, mõõdetuna põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) üldskooriga. Paranemist nähti kõigis 4 domeeni skooris: süsteemsed sümptomid (sh väsimus), sotsiaalne funktsioneerimine, emotsionaalne funktsioneerimine ja soolesümptomid (sh kõhuvalu ja sooletühjenduse tung). IBDQ üldskoori muutused 8. nädalal ravieelsega võrreldes 45 mg upadatsitiniibi kasutamisel üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga olid uuringus UC-1 55,3 ja 21,7 ning uuringus UC-2 52,2 ja 21,1. IBDQ üldskoori muutused 52. nädalaks olid ravieelsega võrreldes 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 49,2; 58,9 ja 17,9.

Pikaajaline jätku-uuring (UC-4)

Patsiendid, kes saavutasid uuringus UC-3 esimese aasta lõpuks kohandatud Mayo skoori alusel kliinilise remissiooni, said jätku-uuringus (UC-4) jätkata sama annusega. Uuringu UC-4 alguses olid 96 ja 146

patsienti kliinilises remissioonis ning 49 ja 82 patsienti endoskoopilises remissioonis vastavalt 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga. See populatsioon kattub osaliselt, kuid mitte täielikult ülaltoodud tabelis esitatud populatsiooniga, mis kujutab patsientide osakaalu, kes vastasid 52. nädalal tulemusnäitajatele säilitusuurinus UC-3. Patsientide seas, kes saavutasid uurinus UC-3 kohandatud Mayo skoori alusel remissiooni ühe aasta jooksul ja kellel olid olemas 96 nädala andmed, säilitasid kliinilise remissiooni 55/70 (78,6%) ja 75/89 (84,3%) ning 22/34 (64,7%) ja 40/54 (74,1%) säilitasid endoskoopilise remissiooni vastavalt peale 96-nädalast täiendavat ravi upadatsitiniibiga 15 mg ja 30 mg.

Patsientidel, kes astusid jätku-uuringusse pärast uuringu UC-3 lõppu (1 aasta) ja kellel olid kättesaadavad 96 nädala andmed, püsis IBDQ koguskooride ja IBDQ alaskooride paranemine kuni UC-4 96. nädalani.

Upadatsitiniibi ohutusprofiil pikaajalise ravi korral oli kooskõlas platseebokontrolliga perioodi ohutusprofiiliga.

Crohni tõbi

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus: kahes induktsioonravi uuringus CD-1 (U-EXCEED) ja CD-2 (U-EXCEL), millele järgnes 52-nädalane säilitusravi, ja pikaajalises jätku-uuringus CD-3 (U-ENDURE). Esmased tulemusnäitajad olid kliiniline remissioon ja endoskoopiline ravivastus CD-1 ja CD-2 puhul 12. nädalal ja CD-3 puhul 52. nädalal.

Kaasatud patsiendid olid 18- kuni 75-aastased, mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega, mida määratleti väga pehme või vedela sooletühjenduse keskmise sagedusega (*stool frequency*, SF) ööpäevas ≥ 4 ja/või keskmise kõhuvalu skooriga (*abdominal pain score*, APS) ööpäevas ≥ 2 ning keskselt läbivaadatud lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD) ≥ 6 või isoleeritud soolesulguse haiguse skooriga ≥ 4 , välja arvatud kitsenemiskomponent. Sümptomaatiliste soolestriktuuridega patsiendid jäeti Crohni tõve uuringutest välja.

Induktsioonravi uuringud (CD-1 ja CD-2)

Uuringutes CD-1 ja CD-2 randomiseeriti 1021 patsienti (vastavalt 495 ja 526 patsienti) ravi määramise suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati 12 nädala jooksul 45 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas või platseebot.

Uuringus CD-1 oli kõigil patsientidel olnud ühe või mitme bioloogilise ravimi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine). Neist patsientidest 61%-l (301/495) oli olnud kahe või enama bioloogilise ravi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus.

Uuringus CD-2 oli 45%-l (239/526) patsientidest olnud ühe või mitme bioloogilise ravimi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud nende suhtes talumatus (varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine) ja 55%-l (287/526) patsientidest oli olnud tavapärase ravi, kuid mitte bioloogilise ravi kasutamisel ravivastus ebapiisav või neil oli tekkinud selle suhtes talumatus (ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta).

Uuringutes CD-1 ja CD-2 kasutas ravieelselt 34% ja 36% patsientidest kortikosteroide, 7% ja 3% patsientidest said immunomodulaatoreid ning 15% ja 25% patsientidest said ravi aminosalitsülaatidega.

Mõlemas uuringus alustasid ravieelselt kortikosteroide kasutanud patsiendid alates 4. nädalast kortikosteroidide vähendamise raviskeemi.

Mõlemas uuringus oli ka 12-nädalane raviperioodi pikendus 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas patsientidele, kes kasutasid 45 mg upadatsitiniibi üks kord ööpäevas ja ei saavutanud 12. nädalaks kliinilist ravivastust SF/APS-i järgi (väga pehme või vedela sooletühjenduse keskmise sageduse ööpäevas

vähenev $\geq 30\%$ ja/või ööpäeva keskmise kõhuvalu skoori vähenev $\geq 30\%$ ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt).

Kliiniline haiguse aktiivsus ja sümptomid

Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas oluliselt suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest 12. nädalaks platseeboga võrreldes esmase tulemusnäitaja kliinilise remissiooni (tabel 17). Efektiivsus tekkis kiiresti ja saavutati juba 2. nädalal (tabel 17).

Mõlemas uuringus paranes 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidel väsimus ravieelsega võrreldes oluliselt rohkem, mõõdetuna 12. nädalal platseeboga võrreldes FACIT-F skooriga.

Endoskoopiline hindamine

Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas oluliselt suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest 12. nädalaks platseeboga võrreldes teise esmase tulemusnäitaja endoskoopilise ravivastuse (tabel 17). Uuringutes CD-1 ja CD-2 saavutas platseeboga võrreldes (vastavalt 0% ja 5%) suurem osa 45 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 14% ja 19%) SES-CD 0-2.

Tabel 17. Induktsioonravi uuringutes CD-1 ja CD-2 esmased ja täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

Uuring	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Ravirühm	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Ravierinevus (95% CI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Ravi vahe (95% CI)
Esmased tulemusnäitajad 12. nädalal						
Kliiniline remissioon^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14, 37)
Endoskoopiline ravivastus^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19, 39)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25, 46)
Täiendavad tulemusnäitajad 12. nädalal						
Kliiniline remissioon CDAI järgi^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Kliiniline ravivastus (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^{a,e}	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19, 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22, 44)*
Endoskoopiline remissioon^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Limaskesta paranemine^g	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13, 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14, 25)***

Varase alguse tulemusnäitajad						
Kliiniline remissioon 4. nädalal^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 2. nädalal^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Lühendid PBO = platseebo, UPA = upadatsitiniib

* p < 0,001, kohandatud ravierinevus (95% CI)

** p < 0,01, kohandatud ravierinevus (95% CI)

*** nominaalne p < 0,001 UPA vs PBO võrdlus, kohandatud ravierinevus (95% CI)

^a Ööpäeva keskmine SF ≤ 2,8 ja APS ≤ 1,0 ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt

^b SES-CD vähenemine > 50% induktsioonravi algtasemelt (või patsientidel, kellel oli induktsioonravi algtasemel SES-CD 4, vähenemine vähemalt 2 punkti induktsioonravi algtasemelt)

^c CDAI < 150

^d CDAI vähenemine vähemalt 100 punkti ravieelsega võrreldes

^e Steroidi kasutamise lõpetamine ja kliinilise remissiooni saavutamine ravieelselt steroide kasutanud patsientidel

^f SES-CD ≤ 4 ja vähenemine vähemalt 2 punkti ravieelsega võrreldes ja mitte ühegi üksikmuutuja alamskoor ei ole > 1

^g SES-CD haavandilise pinna alamskoor 0 patsientidel, kellel oli ravieelne SES-CD haavandilise pinna alamskoor ≥ 1

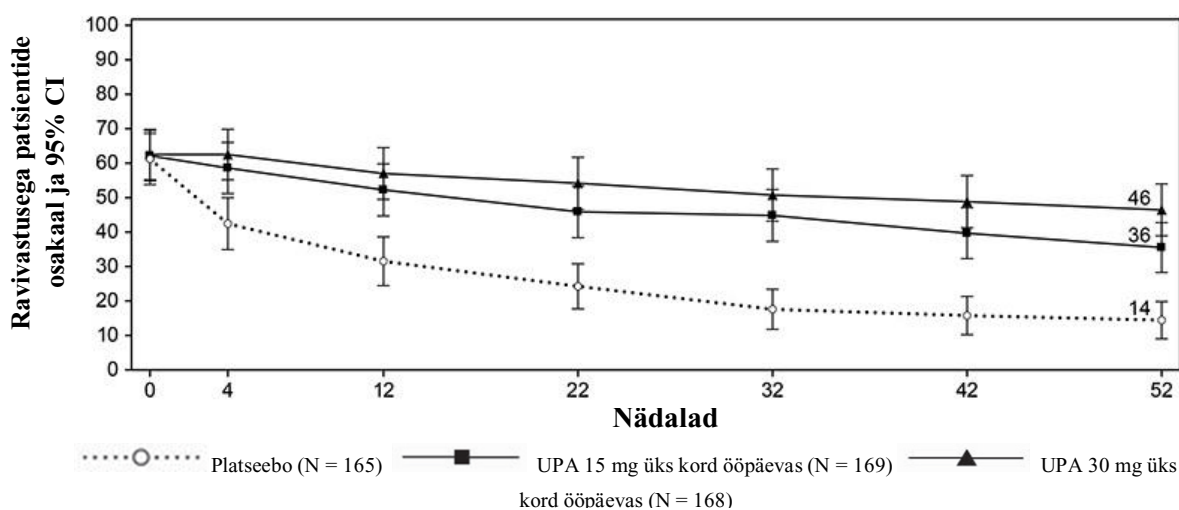
Säilitusravi uuring (CD-3)

Uuringu CD-3 efektiivsuse analüüsis hinnati 502 patsienti, kes saavutasid SF/APS-i järgi kliinilise ravivastuse 12-nädalase induktsioonraviga 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kes said 52 nädalat säilitusravi raviskeemi 15 mg või 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas või platseebot.

Haiguse kliiniline aktiivsus ja sümptomid

15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt suurem osa esmase tulemusnäitaja kliinilise remissiooni (joonis 3, tabel 18).

Joonis 3. Säilitusravi uuringus CD-3 kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



30 mg upadatsitiniibi kasutanud patsientidel paranes väsimus 52. nädalaks ravieelsega võrreldes oluliselt rohkem kui platseebo kasutamisel, mõõdetuna FACIT-F skooriga.

Tabel 18. Säilitusravi uuringus CD-3 52. nädalaks esmased ja täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal

Ravirühm	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Ravierinevus 15 mg vs PBO (95% CI)	Ravierinevus 30 mg vs PBO (95% CI)
Esmased tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Endoskoopiline ravivastus^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Ilma varasema bioloogilise ravi ebaõnnestumiseta	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Täiendavad tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon CDAI järgi^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Kliiniline ravivastus (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Kortikosteroidideta kliiniline remissioon^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Kliinilise remissiooni püsimine^{a,f}	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Endoskoopiline remissioon^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Limaskestast paranemine^h	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Sügav remissioon^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Lühendid: PBO = platseebo, UPA = upadatsitiniib

⁺ Platseeborühmas olid patsiendid, kes saavutasid induktsioonravi uuringu lõpuks 45 mg upadatsitiniibiga kliinilise ravivastuse SF/APS-i järgi ja kes randomiseeriti säilitusravi algul platseebot kasutama.

* p < 0,001, kohandatud ravierinevus (95% CI)

** p < 0,01, kohandatud ravierinevus (95% CI)

*** nominaalne p < 0,001 UPA vs PBO võrdlus, kohandatud ravierinevus (95% CI)

^a Ööpäeva keskmine SF ≤ 2,8 ja APS ≤ 1,0 ja kumbki mitte suurem kui ravieelselt

^b SES-CD vähenemine > 50% induktsioonravi algtasemelt (või patsientidel, kellel oli induktsioonravi algtasemel SES-CD 4, vähenemine vähemalt 2 punkti induktsioonravi algtasemelt)

^c CDAI < 150

^d CDAI vähenemine ≥ 100 punkti ravieelsega võrreldes

^e Kortikosteroidideta 90 päeva enne 52. nädalat ja kliinilise remissiooni saavutamine. Patsiendirühmas, kes kasutas induktsioonravi algtasemel kortikosteroide, ei kasutanud 38% (N = 63) 15 mg upadatsitiniibi

rühmas, 38% (N = 63) 30 mg upadatsitiniibi rühmas ja 5% (N = 61) platseeborühmas kortikosteroide 90 päeva enne 52. nädalat ja saavutasid kliinilise remissiooni

^f Määratletud kliinilise remissiooni saavutamisenä 52. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni säilitusravi uuringut alustades

^g SES-CD ≤ 4 ja vähenemine vähemalt 2 punkti ravieelsega võrreldes ja mitte ühegi üksikmuutuja alamskoor ei ole > 1

^h SES-CD haavandilise pinna alamskoor 0 patsientidel, kellel oli ravieelne SES-CD haavandilise pinna alamskoor ≥ 1

ⁱ Kliiniline remissioon ja endoskoopiline remissioon

Patsiendid, kellel ei olnud saavutatud uuringutes CD-1 ja CD-2 (122 patsienti) kliinilist ravivastust SF/APS järgi upadatsitiniibiga saadud induktsioonravi 12. nädalal, said ravi 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas veel 12 nädalat. Neist patsientidest 53% saavutas kliinilise ravivastuse 24. nädalal. Patsientidest, kellel tekkis ravivastus pikendatud raviperioodil ja kes jätkasid säilitusravi 30 mg upadatsitiniibiga, saavutas 25% kliinilise remissiooni ja 22% saavutas endoskoopilise ravivastuse 52. nädalaks.

Endoskoopiline hindamine

Uuringus CD-3 saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes oluliselt suurem osa 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest esmase tulemusnäitaja endoskoopilise ravivastuse (tabel 18). Lisaks tabelis 18 kirjeldatud endoskoopilistele tulemusnäitajatele saavutas 52. nädalaks platseeboga võrreldes (3%) oluliselt suurem osa 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 11% ja 21%) SES-CD 0-2. Kortikosteroidide kasutamisetä endoskoopiline remissioon patsientidel, kes kasutasid ravieelselt steroidi, saavutati 52. nädalal platseeboga (3%) võrreldes suuremal osal 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (vastavalt 17% ja 25%).

Sooleväliste nähtude kadumine

Sooleväliste nähtude kadumist täheldati 52. nädalal platseeboga (15%) võrreldes suuremal osal 15 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (25%) ja oluliselt suuremal osal 30 mg upadatsitiniibiga ravitud patsientidest (36%).

Päästev ravi

Uuringus CD-3 oli patsientidele, kellel oli ravivastus ebapiisav või kadus, lubatud anda päästvat ravi 30 mg upadatsitiniibiga. 15 mg upadatsitiniibi rühma randomiseeritud patsientidest, kes said päästvat ravi 30 mg upadatsitiniibiga vähemalt 12 nädalat, saavutas 84% (76/90) kliinilise ravivastuse SF/APS-i järgi ja 48% (43/90) saavutas kliinilise remissiooni 12 nädala möödumisel päästva ravi alustamisest.

Ravitulemused tervisega seotud elukvaliteedi osas

Upadatsitiniibiga ravitud patsientidel saavutati platseeboga võrreldes tervisega seotud elukvaliteedi (*Health-Related Quality of Life*, HRQOL) suurem paranemine, mõõdetuna põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) koguskooriga. Paranemist täheldati kõigi 4 domeeni skoorides: süsteemsed sümptomid (sealhulgas väsimus) ja soolesümptomid (sealhulgas kõhuvalu ja sooletühjendamise tung), samuti sotsiaalne ja emotsionaalne funktsioneerimine. IBDQ koguskoori muutused ravieelsega võrreldes 12. nädalaks pärast ravi 45 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes olid vastavalt uuringus CD-1 46,0 ja 21,6 ja uuringus CD-2 46,3 ja 24,4. IBDQ koguskoori muutused ravieelsega võrreldes 52. nädalaks 15 mg ja 30 mg upadatsitiniibiga üks kord ööpäevas ja platseebot kasutanud patsientidel olid vastavalt 59,3, 64,5 ja 46,4.

Lapsed

Kolmes ülemaailmses III faasi uuringus randomiseeriti 542 mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat, kellest 344 hinnati esmase analüüsi jaoks. Esmase analüüsi noorukid randomiseeriti saama kas 15 mg (N = 114) või 30 mg (N = 114) upadatsitiniibi või platseebot (N = 116) monoterapiiana või kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega. Efektiivsus oli noorukite ja täiskasvanute võrdluses sarnane. Ohutusprofiil oli noorukitel üldjuhul sarnane täiskasvanute profiiliga, kuid mõnede kõrvaltoimete, sealhulgas neutroopenia ja võõtohatise korral esines annusest sõltuv esinemissageduse suurenemine. Mõlema annusega oli neutroopenia määr noorukitel võrreldes täiskasvanutega veidi suurem. Mõlema annusega oli võõtohatise esinemissagedus täiskasvanutel suurem võrreldes noorukitega.

Tabel 19. Upadatsitiniibi efektiivsuse tulemused noorukitel 16. nädalal

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomiseeritud noorukite arv	40	42	42	36	33	35	40	39	37
Ravivastusega patsientide % (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	69 (55,83)	3 (0,8)	42 (26,59)	62 (46,79)	8 (0,16)	31 (16,45)	65 (50,80)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	83 (72,95)	14 (3,25)	67 (51,83)	74 (59,90)	30 (16,44)	56 (41,72)	76 (62,90)
Halvima sügeluse NRS ^c (≥ 4-punktiline paranemine)	15 (4,27)	45 (30,60)	55 (40,70)	3 (0,8)	33 (16,50)	50 (33,67)	13 (2,24)	42 (26,58)	55 (38,72)
Lühendid: UPA= upadatsitiniib (RINVOQ); PBO = platseebo Uuritavad, kes vajasid päästeravimit või kelle andmed puudusid, arvati ravivastuseta uuringus osalejate hulka. ^a Põhineb randomiseeritud osalejate arvul ^b Ravivastusega patsient määratleti kui patsient, kellel oli vIGA-AD 0 või 1 („puhas“ või „peaaegu puhas“), vähenemine ≥ 2 punkti 0–4 järjestusskaalal. ^c Tulemused hinnatud patsientide alamrühmas (patsiendid, kellel oli halvima sügeluse NRS ≥ 4 uuringu alguses).									

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada RINVOQ’iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise idiopaatilise artriidi (sh reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, spondüloartriit, juveniilne idiopaatiline artriit), atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Terapeutilise annustamise vahemikus on upadatsitiniibi plasmakontsentratsioon proportsionaalne ravimi annusega. Stabiilsed plasma kontsentratsioonid saavutatakse 4 päeva jooksul minimaalse akumulatsiooniga pärast mitut manustamist üks kord ööpäevas.

Imendumine

Pärast upadatsitiniibi prolungeeritud vabastava ravimvormi suukaudset manustamist imendub upadatsitiniib mediaanväärtusega T_{max} 2 kuni 4 tunni jooksul. Upadatsitiniibi manustamine koos kõrge

rasvasisaldusega toitudega ei avaldanud olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonidele (AUC tõusis 29% ja $C_{\max}$ 39% kuni 60% võrra). Kliinilistes uuringutes manustati upadatsitiniibi söögiaegadest sõltumatult (vt lõik 4.2). *In vitro* s on upadatsitiniib väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat.

Jaotumine

52% upadatsitiniibist seondub plasmavalkudega. Upadatsitiniib jaotub sarnaselt plasma ja vere rakukomponentide vahel, nagu näitab vere ja plasma suhe 1.0.

Metabolism

Upadatsitiniibi metabolism on vahendatud CYP3A4 ja potentsiaalse väikse panusega CYP2D6 poolt. Upadatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus on omistatav lähtemolekulile. Inimestega tehtud radioaktiivsusmäärgistusega uuringus moodustas muutumatu upadatsitiniib 79% plasma kogu radioaktiivsusest, samas kui peamine metaboliit (monooksüdatsiooni saadus, millele järgneb glükuronisatsioon) moodustas 13% plasma kogu radioaktiivsusest. Ühtki aktiivset upadatsitiniibi metaboliiti pole tuvastatud.

Eritumine

Pärast üht annust [^{14}C]-upadatsitiniibi toimeainet kiiresti vabastavat lahust, eritus upadatsitiniib valdavalt muutumatu lähteainena uriini (24%) ja väljaheite (38%) kaudu. Ligikaudu 34% upadatsitiniibi annusest eritus metaboliitidena. Upadatsitiniibi keskmine lõplik eritumise poolestusaeg oli vahemikus 9 kuni 14 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Upadatsitiniibi AUC oli 18%, 33% ja 44% kõrgem vastavalt kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 60 kuni 89 ml/min/1,73 m²), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30 kuni 59 ml/min/1,73 m²) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15 kuni 29 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi $C_{\max}$ oli sarnane normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga uuritavatel. Kergel või mõõdukalt neerukahjustusel ei ole kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Childi-Pugh A) ja mõõdukas (Childi-Pugh B) maksakahjustus ei avalda kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile. Upadatsitiniibi AUC oli 28% ja 24% kõrgem vastavalt kerge ja mõõduka maksakahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi $C_{\max}$ oli muutumatu kerge maksakahjustusega uuritavatel ja 43% kõrgem mõõduka maksakahjustusega uuritavatel, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega. Upadatsitiniibi ei uuritud raske (Childi-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

Upadatsitiniibi farmakokineetikat reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ei ole veel hinnatud (vt lõik 4.2).

Upadatsitiniibi farmakokineetika ja tasakaalukontsentratsioon on atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat sarnane. Noorukitele kehakaaluga 30 kg kuni < 40 kg kohalduva annustamisskeemi väljaselgitamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist ja simulatsiooni. Kliinilised andmed < 40 kg kaaluvatel noorukitel puuduvad.

Upadatsitiniibi farmakokineetikat atoopilise dermatiidiga lastel (< 12-aastastel) ei ole uuritud.

Püsitegurid

Vanus, sugu, kehakaal, rass ja rahvuskuuluvus ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju upadatsitiniibi ekspositsioonile. Upadatsitiniibi farmakokineetilised omadused on reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, hiidrakulise arteriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Upadatsitiniibi ekspositsioon (AUC põhjal), mis on ligikaudu 4 ja 10 korda suurem kliinilisest annusest 15 mg, 2 ja 5 korda suurem kliinilisest annusest 30 mg ning 1,7 ja 4 korda suurem kliinilisest annusest 45 mg vastavalt isastel ja emastel *Sprague-Dawley* rottidel, ei olnud kantserogeenne 2-aastases *Sprague-Dawley* rottidega tehtud kantserogeensuse uuringus. Upadatsitiniib ei olnud kantserogeenne 26-nädalases CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic transgeensete hiirtega tehtud kantserogeensuse uuringus.

Upadatsitiniib ei olnud mutageenne ega genotoksiline geenmutatsioonide ja kromosoomihälvete *in vitro* ja *in vivo* katsete tulemuste põhjal.

Upadatsitiniib ei avaldanud fertiilsuse ja embrüonaalse varase arengu uuringus mõju fertiilsusele isastel ja emastel rottidel ekspositsioonil, mis oli ligikaudu 17 ja 34 korda suurem, kui inimese maksimaalne soovitatav annus (MRHD) 45 mg, vastavalt meestel ja naistel AUC alusel. Annusega seotud loote resorptsiooni suurenemine, mida selles rottidega läbi viidud fertiilsuse uuringus seostatakse implanteerumisjärgsete kaotustega, omistati upadatsitiniibi arenguliste/teratogeensetele mõjudele. Kõrvalmõjusid ei täheldatud ekspositsioonidel, mis olid väiksemad kui kliiniline ekspositsioon (AUC alusel). Implanteerumisjärgseid kaotuseid täheldati ekspositsioonidel, mis olid 9 korda suuremad kui MRHD 45 mg-ga kaasnev kliiniline ekspositsioon (AUC alusel).

Loomade embrüonaalse arengu uuringutes oli upadatsitiniib teratogeenne nii rottidel kui ka küülikutel. Upadatsitiniib põhjustas skeleti väärarendite suurema esinemissageduse rottidele kohalduva annusega 15 mg, 30 mg ja 45 mg (MRHD) annusega kaasnevast kliinilisest ekspositsioonist (AUC alusel), vastavalt 1,6, 0,8 ja 0,6 korda suurematel annustel. Küülikutel täheldati kardiovaskulaarsete väärarendite suuremat esinemissagedust annustel, mis olid vastavalt 15, 7,6 ja 6 korda suuremad, kui 15, 30 ja 45 mg annusega kaasnev kliiniline ekspositsioon (AUC alusel).

Pärast upadatsitiniibi manustamist imetavatele rottidele muutus upadatsitiniibi kontsentratsioon piimas aja jooksul üldiselt sarnaseks kontsentratsiooniga plasmas, piimas oli ema plasmaga võrreldes 30 korda kõrgem ekspositsioon. Ligikaudu 97% upadatsitiniibiga seotud materjalist piimas oli lätemolekul upadatsitiniib.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Mannitool
Viinhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol

Makrogool

Talk

Titaandioksiid (E171)

Must raudoksiid (E172) (ainult 15 mg tugevusel)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172) (ainult 45 mg tugevusel)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid blistrites: 2 aastat.

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid pudelites: 3 aastat.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid blistrites: 2 aastat.

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid pudelites: 3 aastat.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kalendriga tähistatud polüvinüülkloriid-/polüetüleen-/polüklorotrifluoroetüleen-/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, või mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (3 pakki 28 tabletiga) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel (30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti) või 3 pudelit (90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiiniumist kalenderblistrid pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Pakendi suurus: 1 pudel (30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti) või 3 pudelit (90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Polüvinüülkloriid/polüetüleen/polüklorotrifluoroetüleen – alumiiniumist kalenderblistrid pakendites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Desikandi ja polüpropüleenkorgiga HDPE-pudelid karbis, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2019

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

ja

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne RINVOQ'i turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku ravimiametiga kooskõlastama teabeprogrammi sisu ja vormi, sh suhtlusvahendid, levitamisviisid ja programmi muud aspektid.

Programmi eesmärk on suurendada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust riskidest tõsiste ja oportunistlike infektsioonide (kaasa arvatud tuberkuloos, vöötohatis), loote väärarengute (rasedusrisk), raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE), venoosse trombemboolia sündmuste (*venous thromboembolism events*, VTE) ja pahaloomuliste kasvajate tekkeks ning kuidas neid riske juhtida.

Müügiloo hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus RINVOQ-d turustatakse, on kõikidele tervishoiutöötajatele ning patsientidele/hooldajatele, kes RINVOQ-d välja kirjutavad, jaotavad või kasutavad, tagatud ligipääs/kätte antud järgmine teabekomplekt:

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajatele;
- patsiendi kaart.

Juhend tervishoiutöötajatele sisaldab järgmisi põhielemente.

- Üldine tutvustus, et tervishoiutöötaja juhend sisaldab olulist teavet, mis on abiks vestlustel patsientidega upadatsitiniibi väljakirjutamisel. Brošüür sisaldab ka samme, kuidas vähendada upadatsitiniibi peamiste ohutusaspektidega seotud patsiendiriske.
- Näidustuse ja annustamise laused, et rõhutada, kellel tohib upadatsitiniibi kasutada.
- Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel
 - Selgitatakse neil patsientidel esinevaid riske ja 15 mg annuse kasutamist.
- Selgitatakse tervishoiutöötajatele, kuidas rääkida patsiendile patsiendi kaardi tähtsusest.
- *Tõsiste ja oportunistlike infektsioonide risk, sh tuberkuloos*
 - selgitatakse infektsioonide riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - selgitatakse tõsiste infektsioonide suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas vähendada infektsiooni riski spetsiaalsete kliiniliste meetmete abil (millised laboratoorsed näitajad on vajalikud upadatsitiniibiga ravi alustamisel, tuberkuloosi (TB) sõeltestimine ja patsiendi immuniseerimine kohaliku juhendi alusel ning upadatsitiniibiga ravi katkestamine, kui tekib infektsioon);
 - selgitatakse, et aktiivse tuberkuloosiga patsientide ravi on vastunäidustatud ja latentse tuberkuloosiga patsientidel tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi;
 - selgitatakse, et tuleb vältida elusvaktsiinide (nt Zostavax) kasutamist enne ravi ja ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas teavitada patsiente infektsiooni nähtudest/sümptomitest, mille suhtes tähelepanelik olla, et patsiendid oskaksid kiiresti arstiabi otsida.
- *Vöötohatise risk*
 - selgitatakse vöötohatise riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas teavitada patsiente infektsiooni nähtudest/sümptomitest, mille suhtes tähelepanelik olla, et patsiendid oskaksid kiiresti arstiabi otsida.
- *Loote väärarengute risk*
 - selgitatakse upadatsitiniibi teratogeensust loomadele;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas vähendada ravimiga kokkupuutumise riski raseduse ajal fertiilsetel naispatsientidel, mis põhineb järgneval: upadatsitiniib on vastunäidustatud raseduse ajal; fertiilsetele naispatsientidele tuleb soovitada, et nad kasutaksid efektiivset rasestumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka 4 nädalat pärast upadatsitiniibi viimase annuse võtmist; samuti tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid kohe oma tervishoiutöötajale, kui nad arvavad, et võivad olla rasestunud või kui rasedus on kinnitatud.

- *MACE risk*
 - MACE suure riskiga patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla suur risk;
 - selgitatakse hüperlipideemia riski ravi ajal upadatsitiniibiga;
 - kirjeldatakse täpsemalt, kuidas jälgida lipiidide tasemeid ja korrigeerida suurenenud lipiidide tasemeid ravijuhendite järgi.
- *VTE risk*
 - näited riskiteguritest, mis suurendavad patsiendi venoosse tromboemboolse sündmuse (VTE) riski ning mille korral on vajalik ettevaatus upadatsitiniibi kasutamisel;
 - kuidas rakendada ettevaatust ravi ajal upadatsitiniibiga suure riskiga patsientidel;
 - selgitatakse, et patsiente tuleb perioodiliselt uuesti hinnata VTE riski muutuste suhtes;
 - selgitatakse vajadust katkestada upadatsitiniibi võtmine, hinnata seisundit ja alustada sobivat VTE ravi, kui tekivad süvaveenitromboosi või kopsuemboolia kliinilised tunnused.
- *Pahaloomuliste kasvaja risk*
 - pahaloomulise kasvaja suure riskiga patsientidel tohib upadatsitiniibi kasutada üksnes juhul, kui puuduvad muud sobivad ravivõimalused, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla suur risk;
 - meeldetuletus, et patsientidele tuleb perioodiliselt teha naha läbivaatus.
- *Seedetrakti perforatsiooni risk*
 - upadatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on seedetrakti perforatsiooni risk, koos näidetega selle kohta, kellel võib olla risk;
 - meeldetuletus, et patsiente, kellel tekivad uued kõhuõõne nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, et tuvastada varakult divertikuliit või seedetrakti perforatsioon.

Teave upadatsitiniibi kasutamise kohta mõõduka kuni raske AD korral

30 mg upadatsitiniibi annus atoopilise dermatiidi korral

- Selgitatakse tõsiste infektsioonide ja võõrkehade esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist upadatsitiniibi kasutamisel.
- Selgitatakse, et mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) ja pahaloomuliste kasvaja esinemissageduse suurenemine on annusest sõltuv.
- Selgitatakse plasmalipiidide taseme annusest sõltuvat tõusu upadatsitiniibi kasutamisel.
- Selgitatakse, et 30 mg annust ei soovitata mõnedes populatsioonides (raske neerukahjustusega ja tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvad patsiendid).
- Rõhutatakse, et raviks tuleb kasutada upadatsitiniibi väikseimat efektiivset annust.

Upadatsitiniibi kasutamine noorukitel alates 12 aasta vanusest

- Tuletatakse meelde, et elusaid, nõrgestatud vaktsiine (nt tuulerõuged, MMR, BCG) võib olenevalt kohalikest juhenditest noorukitel kaaluda. Selgitatakse, et neid vaktsiine ei tohi manustada vahetult enne upadatsitiniibiga ravi või selle ajal.
- Selgitatakse, et noorukitele tuleb meelde tuletada võimalikke rasedusriske ja tõhusa rasestumisvastase vahendi asjakohast kasutamist.
- Selgitatakse, et nooruk, kellel pole veel menstruatsiooni olnud, peab lapsevanemat või hooldajat teavitama sellest, kui tal menstruatsioon algab.

Teave upadatsitiniibi kasutamiseks mõõduka kuni raske haavandilise koliidi või Crohni tõve korral

- Meeldetuletus induktsioon- ja säilitusravi annuse kontrollimiseks ravimiinfost.
- Selgitatakse, et tõiste infektsioonide ja võõrkehade esinemissageduse suurenemine upadatsitiniibi kasutamisel on annusest sõltuv.

- Selgitatakse, et NMSC ja pahaloolumuliste kasvajate esinemissageduse suurenemine on annusest sõltuv.
- Meeldetuletus induktsoon- ja säilitusravi annuse kohta teatavatel patsiendirühmadel (tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid võtavad patsiendid ja raske neerukahjustusega patsiendid).
- Rõhutatakse, et säilitusraviks tuleb kasutada upadatsitiniibi väikseimat efektiivset annust.

Lisatakse juhised, kuhu teatada kõrvaltoimetest.

Vajadusel lisatakse juhised ligipääsuks tervishoiutöötaja digitaalsele teabele.

Patsiendi teabekomplekt peab sisaldama järgmist:

- pakendi infoleht
- patsiendi kaart
 - **Patsiendi kaart** sisaldab järgmisi põhielemente:
 - upadatsitiniibi väljakirjutaja kontaktandmed;
 - teave, et patsiendi kaarti tuleb alati kaasas kanda ja näidata igale tervishoiutöötajale, kes patsiendi ravis osaleb (nt arstid, kes määravad teisi ravimeid peale upadatsitiniibi, erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajad jne);
 - kirjeldatakse infektsioonide nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks tervishoiutöötajalt abi küsida:
 - selgitatakse patsientidele ja tervishoiutöötajatele riske, mis kaasnevad elusvaktsiinide manustamisega ravi ajal upadatsitiniibiga; tuuakse näiteid elusvaktsiinidest;
 - selgitatakse patsientidele, et nad räägiksid tervishoiutöötajatele, kui neil on anamneesis tuberkuloos või neil on olnud kokkupuude tuberkuloosiga.
 - sihtriskide kirjeldus, et parandada patsiendi ja tema ravis osalevate tervishoiutöötajate teadlikkust, sh järgmine teave:
 - südamehaiguse risk:
 - kirjeldatakse südamehaiguse nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole;
 - meeldetuletus patsiendile kasutada rasestumisvastast vahendit; et upadatsitiniib on raseduse ajal vastunäidustatud; ning vajadus teavitada tervishoiutöötajaid, kui patsient rasestub upadatsitiniibi võtmise ajal.
 - Kirjeldatakse süvaveenitromboosi või kopsuemboolia nähtusid/sümptomeid, millest patsient peab teadlik olema, et ta oskaks pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole
 - Vähiriski meeldetuletus. Seoses nahavähiga meeldetuletus pöörduda arsti poole, kui nad märkavad nahal mis tahes uut moodustist.
 - Soolemulgustuse risk – kirjeldatakse nähte/sümptomeid, millest patsient peab olema teadlik, et ta pöörduks abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri karp (üksikpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tableti mitmikpakendi karp (sinise raamiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (3 pakki 28 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressilt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tableti mitmikpakendi karp (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.
Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

98 tableti karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

49 tabletti karp (98 tabletti pakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqoq 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli karp (30 ja 90 tabletiga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ võtmise kohta leiate aadressil www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Pakend tuleb avada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri karp (üksikpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

98 tableti karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

49 tableti karp (98 tableti pakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

49 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli karp (30 ja 90 tabletiga pakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinqo 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt. Ärge neelake alla desikanti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Blistri/pudeli karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Ärge neelake alla desikanti.

Lisada QR-kood.

Lisateavet ja abi RINVOQ'i võtmise kohta leiate veebilehelt www.rinvoq.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rinvoq 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadacitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Neelata alla tervelt.

Ärge neelake alla desikanti.

Pakend tuleb avada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logona)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
upadatsitiniib (*upadacitinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RINVOQ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RINVOQ'i võtmist
3. Kuidas RINVOQ'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RINVOQ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RINVOQ ja milleks seda kasutatakse

RINVOQ sisaldab toimeainet upadatsitiniib. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Janus-kinaasi inhibiitoriteks. Vähendades ensüümi Janus-kinaas aktiivsust kehas aitab RINVOQ vähendada põletikku järgmiste haiguste korral:

- Reumatoidartriit
- Psoriaatiline artriit
- Aksiaalne spondüloartriit
 - Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
 - Anküloseeriv spondüliit (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)
- Hüdrakuline arteriit
- Atoopiline dermatiit
- Haavandiline koliit
- Crohni tõbi

Reumatoidartriit

RINVOQ'i kasutatakse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel. Reumatoidartriit on haigus, mis põhjustab liigeste põletikku. Kui teil on mõõdukas kuni raske reumatoidartriit, võidakse teile esmalt anda teisi ravimeid, millest üks on enamasti metotreksaat. Kui need ravimid piisavalt hästi ei toimi, antakse teile reumatoidartriidi raviks RINVOQ'i üksi või koos metotreksaadiga.

RINVOQ võib aidata vähendada valu, jäikust ja turset liigestes, vähendada väsimust ning aeglustada luu ja kõhrede kahjustumist. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Psoriaatiline artriit

RINVOQ'i kasutatakse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel. Psoriaatiline artriit on haigus, mis põhjustab liigeste põletikku ja psoriaasi. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, võidakse teile esmalt anda

muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile psoriaatilise artriidi raviks RINVOQ'i kas üksi või koos metotreksaadiga.

RINVOQ võib aidata vähendada valu, jäikust ja turset liigestes ning nende ümber, valu ja jäikust lülisambas, psoriaatilist nahalöövet ning väsimust, samuti võib see aeglustada luude ja liigesekõhrede kahjustumist. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Aksiaalne spondüloartriit (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriv spondüliit)
RINVOQ'i kasutatakse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel. Aksiaalne spondüloartriit on haigus, mis põhjustab peamiselt põletikku lülisambas. Kui teil on aktiivne aksiaalne spondüloartriit, võidakse teile esmalt anda muid ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile aksiaalse spondüloartriidi raviks RINVOQ'i.

RINVOQ võib aidata vähendada seljavalu, lülisamba jäikust ja põletikke. Need toimed võivad muuta teie normaalsed igapäevased toimetused lihtsamaks ja parandada teie elukvaliteeti.

Hiidrakuline arteriit

RINVOQ'i kasutatakse hiidrakulise arteriidiga täiskasvanute raviks. Hiidrakuline arteriit on veresoonte põletikku põhjustav haigus, mis haarab üldjuhul pea, kaela ja käsivarte piirkonnas keskmise suurusega ja suuri artereid.

RINVOQ võib aidata vähendada hiidrakulise arteriidi nähte ja sümptomeid, sealhulgas peavalu, peanaha hellust, lõuavalu ja väsimust. Need toimed võivad kergendada teie tavalisi igapäevaseid toimetusi ja parandada teie elukvaliteeti. Hiidrakulist arteriiti ravitakse sageli ravimitega, mida nimetatakse steroidideks. Need on tavaliselt efektiivsed, kuid suurtes annustes või pikaajalisel kasutamisel võivad tekkida kõrvaltoimed. Steroidi annuse vähendamisel võib ka hiidrakuline arteriit ägeneda. RINVOQ'i lisamine ravile lühendab steroidide kasutamise aega, hoides siiski hiidrakulist arteriiti kontrolli all.

Atoopiline dermatiit

RINVOQ'i kasutatakse mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi (tuntud ka kui atoopiline ekseem) raviks täiskasvanutel ning noorukitel alates 12 aasta vanusest. RINVOQ'i võib kasutada koos nahale kantavate ekseemiravimitega või seda võib kasutada eraldi.

RINVOQ'i võtmine võib parandada teie naha seisundit ning vähendada sügelust ja ägenemisi. RINVOQ aitab parandada atoopilise dermatiidiga patsientidel esineda võivaid valu, ärevuse ja depressiooni sümptomeid. RINVOQ aitab parandada ka teie unehäireid ja üldist elukvaliteeti.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. RINVOQ'i kasutatakse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole piisavalt ravile allunud või kes varasemat ravi ei talunud.

RINVOQ võib aidata vähendada haiguse nähte ja sümptomeid, sealhulgas vere sisaldumist väljaheites, kõhuvalu ning vajadust tualetti kasutada ja tualetis käimise sagedust. Need toimed võivad võimaldada teil tegeleda oma igapäevategevustega ja vähendada väsimust.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline haigus, mis võib haarata ükskõik millist seedetrakti osa, kuid enamasti kahjustab soolestikku. RINVOQ'i kasutatakse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole piisavalt ravile allunud või kes varasemat ravi ei talunud.

RINVOQ võib aidata vähendada haiguse nähte ja sümptomeid, sealhulgas pakilist vajadust tualetti kasutada ja tualetis käimise sagedust, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed võivad võimaldada teil tegeleda oma igapäevategevustega ja vähendada väsimust.

2. Mida on vaja teada enne RINVOQ'i võtmist

RINVOQ'i ei tohi võtta

- kui olete upadatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on tõsine infektsioon (nt pneumoonia või bakteriaalne nahainfektsioon)
- kui teil on aktiivne tuberkuloos (TB)
- kui teil on tõsised maksaprobleemid
- kui olete rase (vt lõik „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid”)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RINVOQ'i ravi ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga järgmistel juhtudel:

- kui teil on infektsioon või kui teil tekivad tihti infektsioonid. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad sümptomid, nagu palavik, haavandid, tavalisest suurem väsimus või hambaprobleemid, sest need võivad olla infektsiooni nähud. RINVOQ võib vähendada teie keha võimet võidelda infektsioonidega ja muuta olemasoleva infektsiooni halvemaks või suurendada võimalust, et teil tekib uus infektsioon. Kui teil on suhkurtõbi või kui te olete 65-aastane või vanem, siis võib teil olla suurem võimalus infektsioonide tekkimiseks;
- kui teil on olnud tuberkuloos või olete olnud lähikokkupuutes kellegagi, kellel on tuberkuloos. Teie arst kontrollib enne RINVOQ'iga ravi alustamist, et teil poleks tuberkuloosi, ja võib teha kordusanalüüsi ravi ajal;
- kui teil on olnud vöötohatise infektsioon – RINVOQ võib põhjustada selle tagasitulemist. Öelge oma arstile, kui teil tekib valulik villiline nahalööve, kuna see võib olla vöötohatise sümptom.
- kui teil on kunagi olnud B- või C-hepatiit;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud (immuniseeritud) või plaanite minna vaksineerima – elusvaktsiinid ei ole RINVOQ kasutamise ajal soovitatud;
- kui teil on või on varem olnud vähk, suitsetate praegu või olete varem suitsetanud, sest teie arst arutab teiega, kas RINVOQ on teile sobiv ravim;
- RINVOQ'i võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomset nahavähki. Teie arst võib soovitada, et te teeksite RINVOQ'i võtmise ajal perioodiliselt naha läbivaatust. Kui teil tekivad ravi ajal või järel uued nahamuutused või kui olemasolevate muutuste välimus muutub, rääkige sellest oma arstile;
- kui teil on või on olnud probleeme südamega, sest arst arutab teiega, kas RINVOQ on teie jaoks sobiv ravim;
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on varem olnud verehüübed jalaveenides (süvaveenide tromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia) või kui teil on suurenenud risk nende tekkimiseks (näiteks kui teil oli hiljuti suur kirurgiline operatsioon, kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit / hormoonasendusravi, kui teil või mõnel teie lähisugulasel on diagnoositud vere hüübimishäire). Teie arst arutab Teiega, kas RINVOQ on teie jaoks sobiv ravim. Öelge oma arstile, kui teil tekib järsku hingeldus või hingamisraskus, valu rinnus või ülaseljas, jala või käe turse, jala valu või hellus, punetus või värvuse muutus, kuna need võivad olla veenides olevate verehüüvete sümptomid;
- kui teil on neeruprobleemid;
- kui teil on olnud seletamatu kõhuvalu, kui on või on olnud divertikuliit (valulik põletik soole limaskestast väikestes sopistustes) või mao- või soolehaavandid või kui kasutate mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.
- kui te näete oma väljaheites korduvalt tabletti või tableti tükke.

Teatage kohe arstile, kui märkate mis tahes järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- sümptomid, nagu lööve (nõgestõbi), hingamisraskus või huulte, keele või kõri turse: teil võib olla allergiline reaktsioon. Mõnedel RINVOQ'i võtvatel inimestel on esinenud tõsiseid allergilisi

reaktsioone. Kui teil tekib ravi ajal RINVOQ'iga mis tahes neist sümptomitest, lõpetage RINVOQ'i võtmine ja otsige kohe kiiresti arstiabi;

- tugev kõhuvalu, eriti kui sellega kaasnevad palavik, iiveldus ja oksendamine.

Vereanalüüsid

Enne RINVOQ'iga ravi alustamist või ravi ajal tuleb teile teha vereanalüüse. Nendega kontrollitakse erütrotsüütide madalat taset (aneemia), leukotsüütide madalat taset (neutropeeniat või lümfopeeniat), rasva kõrget taset veres (kolesterool) või maksaensüümide kõrgeid tasemeid. Analüüsides kontrollitakse, et ravi RINVOQ'iga ei tekita probleeme.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel on suurem infektsioonide esinemissagedus. Öelge oma arstile kohe, kui märkate infektsiooni ilminguid või sümptomeid.

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurenenud risk infektsiooni, südameprobleemide (sh südameinfarkti) ja teatud tüüpi vähkide tekkeks. Teie arst arutab teiega, kas RINVOQ on teile sobiv ravim.

Lapsed ja noorukid

RINVOQ'i ei soovitata kasutada atoopilise dermatiidiga lastel vanuses alla 12 aasta või noorukitel kehakaaluga alla 30 kg. Neil patsientidel ei ole ravimit veel uuritud.

RINVOQ'i ei soovitata kasutada reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidiga (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit ja anküloseeriv spondüliit), haavandilise koliidi või Crohni tõvega lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Selles vanuserühmas ei ole ravimit veel uuritud.

Muud ravimid ja RINVOQ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõni ravim võib vähendada RINVOQ'i toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkeriski. Väga oluline on, et ütleksite oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest:

- ravimeid seeninfektsioonide raviks (nt itrakonasool, posakonasool või vorikonasool)
- ravimeid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt klaritromütsiin)
- ravimeid Cushingi sündroomi raviks (nt ketokonasool)
- ravimeid tuberkuloosi raviks (nt rifampitsiin)
- ravimeid krambihoogude raviks (nt fenütoiin)
- ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi (nt asatiopriin, 6-merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus)
- ravimeid, mis võivad suurendada seedetrakti perforatsiooni või divertikuliidi riski, nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (kasutatakse tavaliselt lihaste või liigeste valulike ja/või põletikuliste seisundite raviks) ja/või opioidid (kasutatakse tugeva valu raviks) ja/või kortikosteroidid (kasutatakse tavaliselt põletikuliste seisundite raviks)
- diabeediravimid või kui teil on diabeet. Teie arst võib otsustada, kas te vajate upadatsitiniibi võtmise ajal vähem diabeediravimeid.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või te ei ole kindel, pidage enne RINVOQ'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Rasedus

RINVOQ'i ei või kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kui te imetate või plaanite imetada, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. RINVOQ'i ei tohi kasutada imetamise ajal, kuna teadaolevalt see imendub rinnapiima. Peate koos oma arstiga otsustama, kas te imetate või võtate RINVOQ'i. Mõlemat korraga teha ei tohi.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, et vältida rasestumist RINVOQ'i võtmise ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast RINVOQ'i viimast annust. Kui sel ajal rasestute, peate sellest viivitamatult rääkima oma arstiga.

Kui teie lapsel esineb RINVOQ võtmise ajal esimene menstruatsioon, peate sellest teavitama arsti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne nende nähtude kadumist, kui teil esineb RINVOQ võtmise ajal pearinglus või peapööritus (vertiigo).

3. Kuidas RINVOQ'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Kui teil on reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit (radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit või anküloseeriv spondüliit) või hiidrakuline arteriit

Soovitav annus on üks 15 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on atoopiline dermatiit

Täiskasvanud (vanuses 18 kuni 64 aastat)

Soovitav annus on 15 mg või 30 mg, vastavalt arsti ettekirjutusele, üks tablett üks kord ööpäevas. Teie arst võib teie annust suurendada või vähendada olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Noorukid (vanuses 12 kuni 17 aastat) kehakaaluga vähemalt 30 kg

Soovitav annus on üks 15 mg tablett üks kord ööpäevas. Teie arst võib teie annust suurendada ühe 30 mg tabletini üks kord ööpäevas olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus 15 mg üks kord ööpäevas.

Kui teil on haavandiline koliit

Soovitav annus on üks 45 mg tablett üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul. Teie arst võib otsustada pikendada algse 45 mg annuse kasutamist veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalani). Seejärel võtate pikaajaliseks raviks ühe 15 mg või ühe 30 mg tableti üks kord ööpäevas. Teie arst võib teie annust suurendada või vähendada olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus pikaajaliseks raviks 15 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib vähendada teie annust, kui teil on neeruprobleemid või kui teile on määratud teatavaid teisi ravimeid.

Kui teil on Crohni tõbi

Soovitatav annus on üks 45 mg tablett üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul. Seejärel võtate pikaajaliseks raviks ühe 15 mg või ühe 30 mg tableti üks kord ööpäevas. Arst võib suurendada või vähendada teie annust olenevalt teie ravivastusest ravimile.

Eakad

Kui olete 65-aastane või vanem, on soovitatav annus pikaajaliseks raviks 15 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib vähendada teie annust, kui teil on neeruprobleemid või kui teile on määratud teatavaid teisi ravimeid.

Kuidas ravimit võtta

- Neelake tablett koos veega tervelt alla. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti enne neelamist, kuna see võib muuta teie organismi jõudva ravimi hulka.
- Selleks et teil oleks mees RINVOQ'i võtta, võtke seda iga päev samal ajal.
- Tablette tohib võtta söögiga või ilma.
- **Ärge neelake alla desikanti.**
- RINVOQ'i võtmise (või sellega ravi saamise) ajal vältige greipi sisaldavate toitude või jookide tarbimist, sest need võivad suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust, suurendades ravimi sisaldust teie kehas.

Kui te võtate RINVOQ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate RINVOQ'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust arstiga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4.

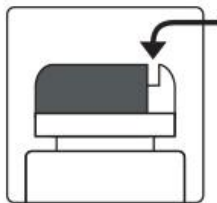
Kui te unustate RINVOQ'i võtta

- Kui mõni annus jääb vahele, võtke see kohe, kui meelde tuleb.
- Kui unustate annuse terve päeva jooksul võtta, jätke see lihtsalt vahele ja võtke järgmisel päeval ainult üks annus nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

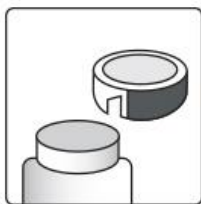
Kui te lõpetate RINVOQ'i võtmise

Ärge lõpetage RINVOQ'i võtmist, kui arst pole teile seda öelnud.

Pudeli avamine



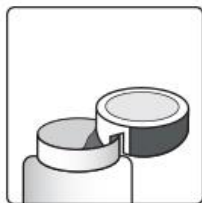
Fooliumi lõikeserv – pudelikorgil



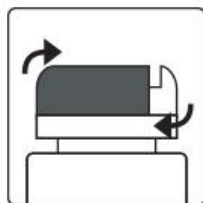
1. Fooliumi purustamine

1a. Eemaldage pudelilt kork, surudes korki alla ja keerates seda samal ajal vastupäeva.

1b. Keerake kork ringi ja pange lõikeserv fooliumtihendi serva lähedale.



2. Suruge alla, et teha fooliumisse auk, ja liigutage lõikeserva mööda fooliumi serva fooliumi lõpuni lõikamiseks.



3. Kui olete tableti ära võtnud, pange kork tagasi peale ja sulgege pudel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga või pöörduge arsti poole kohe, kui teil tekivad:

- infektsiooni nähud, nagu võõtohatis või valulik villiline lööve – sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- kopsupõletik (pneumoonia), mis võib põhjustada õhupuudust, palavikku ja limaga köha – sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- vereinfektsioon (sepsis) – aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- allergiline reaktsioon (pigistus rinnus, vilistav hingamine, huulte, keele või kõri turse, nõgestõbi) – aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kurgu- ja ninainfektsioonid
- akne

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- mittemelanoomne nahavähk
- köha
- palavik
- ohatised (lihtohatis)
- iiveldustunne
- ensüümi kreatiini kinaasi taseme tõus, mida näitavad vereanalüüsid
- leukotsüütide madal tase, mida näitavad vereanalüüsid
- kolesterooli (rasva tüüp veres) kõrgem tase, mida näitavad analüüsid
- maksaensüümide kõrgem tase, mida näitavad vereanalüüsid (maksaprobleemide sümptom)
- kaalutõus
- juuksefolliikulite põletik (turse)
- gripp

- aneemia
- kõhuvalu
- väsimus (ebatavaline väsimuse ja jõuetuse tunne)
- peavalu (peavalu oli hüdrakulise arteriidi korral väga sage)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- kuseteede infektsioon
- lööve
- peapööritus (vertiigo)
- pearinglus
- kopsudes põletik (bronhiit)
- käe- ja jalalabade turse (perifeerne ödeem)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kandidiaas suus (valged laigud suus)
- triglütseriidide (rasva tüüp veres) kõrgem tase, mida näitavad analüüsid
- divertikuliit (valulik põletik soole limaskestast väikestes sopististes)
- seedetrakti perforatsioon (auk sooleseinas)

Täiendavad kõrvaltoimed atoopilise dermatiidiga noorukitel

Sage:

- tüükad (naha papilloom)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RINVOQ'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistri etiketil ja karbil pärast „EXP”.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RINVOQ sisaldab

Toimeaine on upadatsitiniib.

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 15 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 30 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

- Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab upadatsitiniibhemihüdraati, mis vastab 45 mg upadatsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - Tabletituum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, hüpromelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas RINVOQ välja näeb ja pakendi sisu

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 15 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on lillad piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a15”.

Tabletid on saadaval blisterpakendites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, ja 84 tabletiga mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 karpi, millest igaüks sisaldab 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, igas pakendis on 1 pudel (30 tabletti) või 3 pudelit (90 tabletti).

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on punased piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a30”.

Tabletid on saadaval blistrites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Pakendis on üks pudel (30 tabletti) või kolm pudelit (90 tabletti).

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

RINVOQ 45 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on kollased kuni kollasekirjud piklikud kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgis „a45”.

Tabletid on saadaval blistrites või pudelites.

RINVOQ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga kalenderblister sisaldab 7 tabletti.

RINVOQ on saadaval desikandiga pudelites, mis sisaldavad 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, igas pakendis on 1 pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 21220174

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
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Üksikasjalikku ja uuendatud teavet selle toote kohta näete samuti, kui skannite nutitelefoniga allpool või välispakendil olevat QR-koodi. Sama teave on saadaval ka järgmisel veebiaadressil: www.rinvoq.eu

Lisada QR-kood.

Selle infolehe kuulamiseks või sellest koopia saamiseks <Braille' kirjas>, <suures kirjas> või <helifailina> võtke ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga.