

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit
RINVOQ 30 mg depottabletit
RINVOQ 45 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

RINVOQ 15 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

RINVOQ 30 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

RINVOQ 45 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

RINVOQ 15 mg depottabletit

Violetit, pitkänomaiset, kaksoiskuperat depottabletit, koko 14 x 8 mm, toisella puolella painatus ”a15”.

RINVOQ 30 mg depottabletit

Punaiset, pitkänomaiset, kaksoiskuperat depottabletit, koko 14 x 8 mm, toisella puolella painatus ”a30”.

RINVOQ 45 mg depottabletit

Keltaiset tai kirjavan keltaiset, pitkänomaiset, kaksoiskuperat depottabletit, koko 14 x 8 mm, toisella puolella painatus ”a45”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. RINVOQ-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasi

RINVOQ on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut huonosti siedetty. RINVOQ-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Aksiaalinen spondylartriitti

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (nr-axSpA)

RINVOQ on tarkoitettu aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon aikuispotilaille, joilla on objektiivisia inflammaation merkkejä todettavissa kohonneena C-reaktiivisen proteiinin arvona (CRP) ja/tai magneettikuvissa ja joilla tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) ovat tuottaneet riittämättömän vasteen.

Selkärankareuma (AS, röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)

RINVOQ on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuispotilaille, joilla tavanomainen hoito on tuottanut riittämättömän vasteen.

Jättisoluarteriitti

RINVOQ on tarkoitettu jättisoluarteriitin hoitoon aikuispotilaille.

Atooppinen ihottuma

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuispotilaille, joilla tavanomainen hoito tai biologinen lääke on tuottanut riittämättömän vasteen, ollut huonosti siedetty tai vaste on menetetty.

Crohnin tauti

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuispotilaille, joilla tavanomainen hoito tai biologinen lääke on tuottanut riittämättömän vasteen, ollut huonosti siedetty tai vaste on menetetty.

4.2 Annostus ja antotapa

Upadasitinibihoidon aloittaa ja sitä valvoo upadasitinibin käyttöaiheiksi määriteltyjen sairauksien toteamiseen ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti

Suosittelua upadasitinibiannos on 15 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon lopettamista on harkittava aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jos 16 hoitoviikon jälkeen ei todeta kliinistä vastetta. Joillakin potilailla alkuun saavutettu osittainen vaste saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan yli 16 viikon ajan.

Jättisoluarteriitti

Suosittelun upadasitinibiannos on 15 mg kerran vuorokaudessa yhdessä asteittain lopetettavan kortikosteroidihoidon kanssa. Upadasitinibia ei saa käyttää monoterapiana akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jättisoluarteriitin kroonisen luonteen vuoksi upadasitinibin käyttöä voidaan jatkaa monoterapiana annoksella 15 mg kerran vuorokaudessa kortikosteroidihoidon päättymisen jälkeen. Sen, jatketaanko hoitoa 52:ta viikkoa pidempään, tulisi perustua tautiaktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan omaan valintaan.

Atooppinen ihottuma

Suosittelun upadasitinibiannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan:

- 15 mg:n annosta suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski (ks. kohta 4.4).
- Kerran vuorokaudessa annettava 30 mg:n annos saattaa sopia potilaille, joilla on suuri tautitaakka, mutta joilla tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski ei ole suurentunut (ks. kohta 4.4), tai potilaille, joille 15 mg kerran vuorokaudessa ei ole tuottanut riittävää vastetta.
- Vähintään 30 kg painaville nuorille (12–17-vuotiaat) suositeltu annos on 15 mg. Jos 15 mg kerran vuorokaudessa ei tuota riittävää vastetta potilaalle, annos voidaan suurentaa 30 mg:aan kerran vuorokaudessa.
- Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

65 vuotta täyttäneille potilaille suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Samanaikaiset paikallishoidot

Upadasitinibia voidaan käyttää paikalliskortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää paikallisesti herkillä alueilla, kuten kasvoilla, kaulalla sekä taive- ja genitaalialueilla.

Jos 12 hoitoviikon jälkeen ei todeta hoidon tuottamaa hyötyä, upadasitinibihoito lopettamista on harkittava.

Haavainen paksusuolitulehdus

Induktiohoito

Induktiohoitoon suositeltu upadasitinibiannos on 45 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta viikkoon 8 mennessä, upadasitinibihoitoa annoksella 45 mg kerran vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toisen 8 viikon jakson ajan (ks. kohta 5.1). Jos 16 viikon jälkeen ei todeta hoidon tuottamaa hyötyä, upadasitinibihoito on lopetettava.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoitoon suositeltu upadasitinibiannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan:

- 15 mg:n annosta suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski (ks. kohta 4.4).
- Kerran vuorokaudessa annettava 30 mg:n annos saattaa sopia joillekin potilaille, esimerkiksi niille, joilla on suuri tautitaakka tai jotka tarvitsevat 16 viikkoa kestävästä induktiohoidosta, mutta joilla tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski ei ole suurentunut (ks. kohta 4.4), tai potilaille, joille 15 mg kerran vuorokaudessa ei ole tuottanut riittävää vastetta.
- Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

65 vuotta täyttäneille potilaille suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Upadasitinibihoitoon vastanneiden potilaiden kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ja/tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Crohnin tauti

Induktiohoito

Induktiohoitoon suositeltu upadasitinibiannos on 45 mg kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Jos potilas ei ole saanut riittävää hyötyä hoidosta ensimmäisen 12 viikon induktiohoidon jälkeen, induktiohoidon jatkamista toiset 12 viikkoa annoksella 30 mg kerran vuorokaudessa voidaan harkita. Upadasitinibi on lopetettava näillä potilailla, jos 24 hoitoviikon jälkeen ei todeta hoidon tuottamaa hyötyä.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoitoon suositeltu upadasitinibiannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan:

- 15 mg:n annosta suositellaan potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski (ks. kohta 4.4).
- Kerran vuorokaudessa annettava 30 mg:n annos saattaa sopia potilaille, joilla on suuri tautitaakka, mutta joilla tromboembolisten laskimotapahtumien, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja maligniteetin riski ei ole suurentunut (ks. kohta 4.4), tai potilaille, joille 15 mg kerran vuorokaudessa ei ole tuottanut riittävää vastetta.
- Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

65 vuotta täyttäneille potilaille suositeltu ylläpitoannos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Upadasitinibihoitoon vastanneiden potilaiden kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ja/tai kortikosteroidihoito voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Yhteisvaikutukset

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla, jotka saavat voimakkaita sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, klaritromysiiniä), induktiohoitoon suositeltu annos on 30 mg kerran vuorokaudessa ja ylläpitohoitoon suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Hoidon aloittaminen

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan absoluuttinen lymfosyyttiarvo on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l, absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 1 \times 10^9$ solua/l tai hemoglobiiniarvo < 8 g/dl (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hoidon tauottaminen

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoito on tauotettava, kunnes infektio saadaan hallintaan.

Hoidon tauottaminen voi olla tarpeen, jotta taulukossa 1 kuvatut laboratorioarvojen poikkeavuudet saadaan hallintaan.

Taulukko 1 Laboratorioarvot ja seurantaohjeet

Laboratorioarvo	Toimintaohje	Seurantaohje
Absoluuttinen neutrofiiliarvo	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo on $< 1 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen neutrofiiliarvo korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	Arvioidaan lähtötilanteessa ja sitten viimeistään 12 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen arvioidaan yksilöllisen seurannan mukaisesti.
Absoluuttinen lymfosyyttiarvo	Hoito on tauotettava, jos absoluuttinen lymfosyyttiarvo on $< 0,5 \times 10^9$ solua/l. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun absoluuttinen lymfosyyttiarvo korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Hemoglobiini (Hb)	Hoito on tauotettava, jos hemoglobiinipitoisuus on < 8 g/dl. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun hemoglobiinipitoisuus korjautuu tätä raja-arvoa suuremmaksi.	
Maksan transaminaasiarvot	Hoito on tauotettava, jos epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota.	Arvioidaan lähtötilanteessa ja tämän jälkeen rutiiniseurannan mukaisesti.
Lipidit	Potilaita hoidetaan hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.	Arvioidaan 12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ja tämän jälkeen hyperlipidemian kansainvälisten kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti

Erityisryhmät**Läkkäät***Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti*

75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidosta on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.4).

Atooppinen ihottuma

Atooppista ihottumaa sairastaville 65 vuotta täyttäneille potilaille ei suositella suurempaa annosta kuin 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti

Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville 65 vuotta täyttäneille potilaille ei suositella suurempaa ylläpitoannosta kuin 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Upadasitinibin turvallisuutta ja tehoa 75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Upadasitinibin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain vähän tietoa

(ks. kohta 5.2). Upadasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kuten taulukossa 2 on kuvattu. Upadasitinibia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, eikä sen käyttöä siksi suositella näille potilaille.

Taulukko 2 Suositeltu annos vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa^a

Käyttöaihe	Suosittelun annos kerran vuorokaudessa
Nivelreuma, nivelpsoriaasi, aksiaalinen spondylartriitti, jättisoluarteriitti, atooppinen ihottuma	15 mg
Haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti	Induktiohoito: 30 mg
	Ylläpitohoito: 15 mg
^a glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) 15 – < 30 ml/min/1,73 m ²	

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Upadasitinibia ei pidä käyttää potilailla, joilla on vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

RINVOQ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten atooppista ihottumaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

RINVOQ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – alle 18 vuoden ikäisten nivelreumaa, nivelpsoriaasia, aksiaalista spondylartriittia, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää RINVOQ-valmistetta pediatrialle potilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

Antotapa

RINVOQ otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Se voidaan ottaa mihin kellonaikaan tahansa. Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pilkkoa, murskata eikä pureskella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen oikein.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi tai aktiivinen vakava infektio (ks. kohta 4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Upadasitinibia saa käyttää seuraaville potilaille vain, jos sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole:

- 65 vuotta täyttäneet potilaat
- potilaat, joilla on anamneesissa ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai jokin muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (kuten tupakoivat tai aiemmin pitkään tupakoineet)
- potilaat, joilla on jokin maligniteetin riskitekijä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti).

Käyttö 65 vuotta täyttäneillä potilailla

Kun otetaan huomioon merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, maligniteettien, vakavien infektioiden ja mistä tahansa syystä aiheutuvan kuolleisuuden suurentunut riski, joka havaittiin 65 vuotta täyttäneillä potilailla tofasitinibia (toinen Janus-kinaasin [JAK] estäjä) koskeneessa laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa, upadasitinibia saa käyttää näillä potilailla vain, jos sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole.

Haittavaikutusten riski on suurentunut, jos 65 vuotta täyttäneiden potilaiden upadasitinibiannos on 30 mg kerran vuorokaudessa. Näin ollen tälle potilasryhmälle pitkäkestoiseen käyttöön suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

Yhdistelmäkäyttöä muiden voimakkaiden immunosuppressanttien kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin, takrolimuusin ja tautiprosessiin vaikuttavien biologisten reumalääkkeiden kanssa tai muiden JAK:n estäjien kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Tällaista käyttöä ei suositella, sillä additiivisen immunosuppression riskiä ei voida sulkea pois.

Vakavat infektiot

Upadasitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota. Upadasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja vakavia infektiota olivat keuhkokuume (ks. kohta 4.8) ja ihonalaiskudoksen tulehdus. Upadasitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu bakteerimeningiitti- ja sepsistapauksia. Opportunisti-infektioista upadasitinibihoidon yhteydessä ilmoitettiin tuberkuloosia, useiden ihojaokkeiden vyöruusua, suun/ruokatorven kandidiaasia ja kryptokokkoosia.

Upadasitinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on jokin aktiivinen, vakava infektio, mukaan lukien paikalliset infektiot (ks. kohta 4.3).

Hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava ennen upadasitinibihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- jos potilaalla on krooninen tai toistuva infektio
- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilaalla on anamneesissa vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustellut alueilla, joilla esiintyy endeemisesti tuberkuloosia tai sienitauteja; tai
- jos potilaan perussairaus voi altistaa tämän infektiolle.

Potilaita on seurattava tarkkaan infektion oireiden ja löydösten varalta upadasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai opportunisti-infektio, upadasitinibihoito on tauotettava. Jos potilaalle kehittyy uusi infektio upadasitinibihoidon aikana, pikaiset ja täydelliset immuunipuutteisille potilaille sopivat diagnostiset tutkimukset ovat tarpeen; asianmukainen mikrobi-lääkehoito on aloitettava ja potilasta on seurattava tiiviisti. Jos mikrobi-lääkehoidolle ei saada vastetta, upadasitinibihoito on tauotettava. Kun infektio on hallinnassa, upadasitinibihoito voidaan aloittaa uudelleen.

30 mg:n upadasitinibiannokseen liittyi enemmän vakavia infektioita kuin 15 mg:n upadasitinibiannokseen.

Infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä ja diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten iäkkäiden ja diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Upadasitinibia saa käyttää 65 vuotta täyttäneillä potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.2).

Tuberkuloosi

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen upadasitinibihoidon aloittamista. Upadasitinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen upadasitinibihoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin hoitamaton, latentti tuberkuloosi tai tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä.

Päätettäessä tuberkuloosihoidon aloittamisesta yksittäiselle potilaalle on suositeltavaa konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä.

Potilaita on seurattava tuberkuloosin oireiden ja löydösten ilmaantumisen varalta. Tämä koskee myös potilaita, joilla latentin tuberkuloosin testitulokset oli negatiivinen ennen hoidon aloittamista.

Virusten reaktivaatio

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin virusten reaktivaatiota, mm. herpesvirusten reaktivaatiota (esim. vyöruusu) (ks. kohta 4.8). Vyöruusun riski näyttää olevan suurempi japanilaisilla potilailla, joita hoidetaan upadasitinibilla. Jos potilaalle kehittyy vyöruusu, on harkittava upadasitinibihoidon tauottamista, kunnes vyöruusu paranee.

Virushepatiittia on seulottava ja reaktivaatiota on seurattava ennen upadasitinibihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Potilaat, joilla hepatiitti C -viruksen vasta-ainetestit ja hepatiitti C -viruksen RNA-testit olivat positiiviset, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Potilaat, joilla hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni tai hepatiitti B -viruksen DNA-testi olivat positiiviset, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Jos hepatiitti B -viruksen DNA:ta havaitaan upadasitinibihoidon aikana, on konsultoitava maksatauteihin erikoistunutta lääkäriä.

Rokotukset

Upadasitinibihoitoa saavien potilaiden reagoinnista elävillä rokotteilla toteutettuihin rokotuksiin ei ole tietoa. Elävien, heikennettyjen rokotteiden anto upadasitinibihoidon aikana tai juuri ennen sitä ei ole suositeltavaa. On suositeltavaa varmistaa ennen upadasitinibihoidon aloittamista, että potilas on saanut kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset, myös profylaktiset vyöruusurokotukset (ks. kohta 5.1).

Maligniteetit

JAK:n estäjiä, mukaan lukien upadasitinibia, saaneilla potilailla on ilmoitettu lymfoomaa ja muita maligniteetteja.

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin tofasitinibia (toinen JAK:n estäjä) 50 vuotta täyttäneillä nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Tutkimuksessa havaittiin, että tofasitinibiin liittyi enemmän maligniteetteja, etenkin keuhkosityöpää, lymfoomaa ja ei-melanootisia ihosyöpiä, kuin tuumorinekroositekijän (TNF) estäjiin.

30 mg:n upadasitinibiannokseen liittyi enemmän maligniteetteja kuin 15 mg:n upadasitinibiannokseen.

65 vuotta täyttäneillä potilailla, tupakoivilla tai aiemmin pitkään tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita maligniteettien riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti), upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ei-melanoottinen ihosyöpä (NMSC)

Upadasitinibia saaneilla tutkittavilla on ilmoitettu ei-melanoottista ihosyöpää (ks. kohta 4.8). 30 mg:n upadasitinibiannokseen liittyi enemmän ei-melanoottista ihosyöpää kuin 15 mg:n upadasitinibiannokseen. Säännöllistä ihon tutkimista suositellaan kaikille potilaille ja erityisesti niille, joilla on ihosyövälle altistavia tekijöitä.

Veriarvojen poikkeavuudet

Kliinisissä tutkimuksissa $\leq 1\%$:lla potilaista ilmoitettiin absoluuttisen neutrofiiliarvon pienenemistä tasolle $< 1 \times 10^9/l$, absoluuttisen lymfosyyttiärvon pienenemistä tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä tasolle $< 8 \text{ g/dl}$ (ks. kohta 4.8). Hoitoa ei saa aloittaa tai hoito on tauotettava, jos rutiiniseurannassa todetaan, että potilaan absoluuttinen neutrofiiliarvo on $< 1 \times 10^9/l$, absoluuttinen lymfosyyttiärvä $< 0,5 \times 10^9/l$ tai hemoglobiiniarvo $< 8 \text{ g/dl}$ (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan perforaatiot

Divertikuliitti- ja ruoansulatuskanavan perforaatiotapahtumia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Upadasitinibia tulee käyttää varoen potilailla, joilla voi olla ruoansulatuskanavan perforaation riski (esim. potilaat, joilla on divertikuliitti, anamneesissa divertikuliitti tai jotka ottavat ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), kortikosteroideja tai opioideja). Aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla on suurentunut riski suoliston perforaation kehittymiselle. Potilaat, joille ilmaantuu uusia vatsaoireita, on tutkittava viipymättä divertikuliitin tai ruoansulatuskanavan perforaation tunnistamiseksi varhaisessa vaiheessa.

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat

Kliinisissä upadasitinibitutkimuksissa havaittiin merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia.

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin tofasitinibia (toinen JAK:n estäjä) 50 vuotta täyttäneillä nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Tutkimuksessa havaittiin, että tofasitinibiin liittyi enemmän merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia, joiksi määriteltiin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus, kuin TNF:n estäjiin.

Tämän vuoksi 65 vuotta täyttäneillä potilailla, tupakoivilla tai aiemmin pitkään tupakoineilla sekä potilailla, joilla on anamneesissa ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Lipidit

Upadasitinibihoitoon liittyi lipidiarvojen kuten kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin annosriippuvaista suurenemista (ks. kohta 4.8). Statiinihoito pienensi suurentuneet LDL-kolesteroliarvot hoitoa edeltävälle tasolle, vaikkakin tästä on rajallisesti näyttöä. Lipidiarvojen suurenemisen vaikutusta sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole selvitetty (seurantaohjeet, ks. kohta 4.2).

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Upadasitinibihoitoon liittyi maksaentsyymiarvojen suurenemista useammin kuin lumehoitoon (ks. kohta 4.8).

Maksan transaminaasiarvot on arvioitava lähtötilanteessa ja tämän jälkeen rutiiniseurannan mukaisesti. Maksaentsyymiarvojen suurenemisen syyn pikainen selvittäminen on suositeltavaa, jotta mahdolliset lääkkeestä johtuvat maksavauriotapaukset voidaan tunnistaa.

Jos rutiiniseurannassa todetaan ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista ja epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, upadasitinibihoito on tauotettava, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Kliinisissä upadasitinibitutkimuksissa havaittiin syviä laskimotromboosi- ja keuhkoemboliatapahtumia.

Laajassa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin tofasitinibia (toinen JAK:n estäjä) 50 vuotta täyttäneillä nivelreumapotilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Tutkimuksessa havaittiin, että tofasitinibiin liittyi annosriippuvaisesti enemmän tromboembolisia laskimotapahtumia, mukaan lukien syviä laskimotrombooseja ja keuhkoembolioita, kuin TNF:n estäjiin.

Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitautien tai maligniteettien riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4 ”Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat” ja ”Maligniteetit”), upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Upadasitinibia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on jokin muu tunnettu tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijä kuin sydän- ja verisuonitautien tai maligniteettien riskitekijät. Muita tromboembolisten laskimotapahtumien riskitekijöitä kuin sydän- ja verisuonitautien tai maligniteettien riskitekijät ovat mm. aiempi laskimotromboembolia, potilaalle tehtävä suuri leikkaus, immobilisaatio, yhdistelmäehkäisyvalmisteen tai hormonikorvaushoidon käyttö ja perinnöllinen hyttymishäiriö. Potilaiden tila on arvioitava uudelleen säännöllisesti upadasitinibihoidon aikana tromboembolisten laskimotapahtumien riskin muutosten varalta. Tromboembolisten laskimotapahtumien oireet ja löydökset on arvioitava viipymättä ja hoito on lopetettava annoksesta riippumatta, jos potilaalla epäillään tromboembolista laskimotapahtumaa.

Yliherkkyyssreaktiot

Upadasitinibia saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia yliherkkyyssreaktioita (kuten anafylaksia ja angioedeemaa). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisesti merkittävä yliherkkyyssreaktio, upadasitinibihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabetekseen hoitoa saavilla potilailla on raportoitu hypoglykemiaa JAK:n estäjien, mukaan lukien upadasitinibin, käytön aloittamisen jälkeen. Diabeteslääkevalmisteen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos hypoglykemiaa ilmenee.

Lääkejäät ulosteessa

Upadasitinibia käyttävillä potilailla on raportoitu lääkejäämiä ulosteessa tai avannepussin sisällössä. Useimmissa raporteissa kuvattiin anatomisia (esim. ileostomia, kolostomia, suolen resektio) tai toiminnallisia ruoansulatuskanavan tiloja, joissa ruoansulatuskanavan läpikulkuajat olivat lyhentyneet. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos lääkejäämiä havaitaan toistuvasti. Potilaita on seurattava kliinisesti, ja vaihtoehtoja hoitoa on harkittava, jos hoitovaste on riittämätön.

Jättisoluarteriitti

Upadasitinibia ei saa käyttää monoterapiana akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon, koska sen tehoa niiden hoidossa ei ole varmistettu. Kortikosteroideja tulee antaa lääkärin harkinnan ja hoitokäytäntöjen mukaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus upadasitinibin farmakokinetiikkaan

Upadasitinibi metaboloituu lähinnä CYP3A4:n välityksellä. Tästä syystä CYP3A4-entsyymiä voimakkaasti estävät tai indusoivat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa upadasitinibipitoisuuteen plasmassa.

Samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa

Upadasitinibialtistus suurenee, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini ja greippi) kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa upadasitinibin samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa suurensi upadasitinibin $C_{\max}$ -arvoa 70 % ja AUC-arvoa 75 %. Upadasitinibiannosta 15 mg kerran vuorokaudessa on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä. Upadasitinibiannosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei suositella atooppista ihottumaa sairastaville potilaille, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla, jotka saavat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, induktiohoitoon suositeltu annos on 30 mg kerran vuorokaudessa ja ylläpitohoitoon suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Pitkäkestoisessa käytössä voimakkaille CYP3A4:n estäjille on harkittava vaihtoehtoja. Upadasitinibihoidon aikana on vältettävä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia.

Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusorien kanssa

Upadasitinibialtistus pienenee, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa (kuten rifampisiini ja fenytoiini). Tämä voi heikentää upadasitinibin hoitovastetta. Kliinisessä tutkimuksessa upadasitinibin samanaikainen anto toistuvien rifampisiiniannosten (voimakas CYP3A:n indusori) kanssa pienensi upadasitinibin $C_{\max}$ -arvoa noin 50 % ja AUC-arvoa noin 60 %. Tautiaktiivisuuden muutoksia on tarkkailtava, jos upadasitinibia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa.

Metotreksaatti ja pH-arvoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. antasidit tai protonipumpun estäjät) eivät vaikuta upadasitinibialtistukseen plasmassa.

Upadasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Toistuvien upadasitinibiannosten (30 mg tai 45 mg kerran vuorokaudessa) anto terveille tutkimushenkilöille vaikutti rajallisessa määrin midatsolaamialtistukseen (herkkä CYP3A:n substraatti) plasmassa (midatsolaamin AUC ja $C_{\max}$ pienenevät 24–26 %), minkä perusteella upadasitinibiannoksella 30 mg tai 45 mg kerran vuorokaudessa voi olla heikko induktiovaikutus CYP3A-entsyymiin. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa toistuvia upadasitinibiannoksia (30 mg kerran vuorokaudessa) annettiin terveille tutkimushenkilöille, rosvastatiinin AUC pieneni 33 %, atorvastatiinin AUC pieneni 23 % ja rosvastatiinin $C_{\max}$ pieneni 23 %. Upadasitinibi ei vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin $C_{\max}$ -arvoon eikä orthohydroksiatorvastatiiniin (atorvastatiinin pääasiallinen aktiivinen metaboliitti) plasmassa. Toistuvien upadasitinibiannosten (45 mg kerran vuorokaudessa) anto terveille tutkimushenkilöille suurensi rajallisesti dekstrometorfaanin (herkkä CYP2D6:n substraatti) AUC-arvoa 30 % ja $C_{\max}$ -arvoa 35 %, minkä perusteella upadasitinibiannoksella 45 mg kerran vuorokaudessa on heikko estovaikutus CYP2D6-entsyymiin.

Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä CYP3A:n substraatteja, CYP2D6:n substraatteja, rosuvastatiinia tai atorvastatiinia samanaikaisesti upadasitinibin kanssa.

Upadasitinibi ei vaikuta merkittävästi etinyyliestradiolin, levonorgestreelin, metotreksaatin eikä sellaisten lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- tai CYP2C19-välitteisen metabolian substraatteja, altistukseen plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan viimeisen upadasitinibiannoksen jälkeen. Tytöille ja/tai heidän vanhemmilleen/huoltajilleen on kerrottava, että heidän on otettava yhteys lääkäriin, kun tytön kuukautiset alkavat upadasitinibihoidon aikana.

Raskaus

Upadasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille on olemassa vain vähän tai ei lainkaan tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Upadasitinibi oli teratogeeninen rotalla ja kanilla. *In utero* -altistuksen jälkeen vaikutukset kohdistuivat rotan sikiöillä luustoon ja kanin sikiöillä sydämeen.

Upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Jos potilas tulee raskaaksi upadasitinibihoidon aikana, vanhemmille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö upadasitinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet upadasitinibin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Upadasitinibia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko upadasitinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Upadasitinibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Upadasitinibilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska heitehuimausta ja kiertohuimausta voi esiintyä RINVOQ-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreumaa, nivelpsoriaasia ja aksiaalista spondylartriittia koskevissa kliinisissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (≥ 2 %:lla potilaista vähintään yhdessä käyttöaiheista ja suurin esiintyvyys esitetyissä käyttöaiheissa) 15 mg:n upadasitinibiannoksella olivat

ylähengitystieinfektiot (19,5 %), veren kreatiiniikinaasipitoisuuden suureneminen (8,6 %), alaniinitransaminaasiarvojen suureneminen (4,3 %), bronkiitti (3,9 %), pahoinvointi (3,5 %), neutropenia (2,8 %), yskä (2,2 %), aspartaattitransaminaasiarvojen suureneminen (2,2 %) ja hyperkolesterolemia (2,2 %).

Atooppista ihottumaa koskevissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (≥ 2 %:lla potilaista) 15 mg:n tai 30 mg:n upadasitinibiannoksella olivat ylähengitystieinfektio (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), päänsärky (6,3 %), veren kreatiiniikinaasipitoisuuden suureneminen (5,5 %), yskä (3,2 %), karvatuppitulehdus (3,2 %), vatsakipu (2,9 %), pahoinvointi (2,7 %), neutropenia (2,3 %), kuume (2,1 %) ja influenssa (2,1 %).

Haavaisten paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin induktio- ja ylläpitohoitoa koskevissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (≥ 3 %:lla potilaista) 45 mg:n, 30 mg:n tai 15 mg:n upadasitinibiannoksella olivat ylähengitystieinfektio (19,9 %), kuume (8,7 %), veren kreatiiniikinaasipitoisuuden suureneminen (7,6 %), anemia (7,4 %), päänsärky (6,6 %), akne (6,3 %), vyöruusu (6,1 %), neutropenia (6,0 %), ihottuma (5,2 %), keuhkokuume (4,1 %), hyperkolesterolemia (4,0 %), bronkiitti (3,9 %), aspartaattitransaminaasiarvojen suureneminen (3,9 %), uupumus (3,9 %), karvatuppitulehdus (3,6 %), alaniinitransaminaasiarvojen suureneminen (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) ja influenssa (3,2 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

Pitkäkestoisen upadasitinibihoidon turvallisuusprofiili vastasi yleisesti ottaen lumekontrolloidun jakson aikaista turvallisuusprofiilia kaikissa käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisten tutkimusten ja kauppaantulon jälkeisiin kokemuksiin. Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Taulukon 3 haittavaikutusten yleisyydet perustuvat suurempiin raportoituhiin esiintyvyyksiin RINVOQ-valmisteella tehdyissä reumatauteja koskevissa kliinisissä tutkimuksissa (15 mg), atooppista ihottumaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa (15 mg ja 30 mg), haavaista paksusuolitulehdusta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa (15 mg, 30 mg ja 45 mg) tai Crohnin tautia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa (15 mg, 30 mg ja 45 mg). Jos yleisyydessä havaittiin huomattavia eroja eri käyttöaiheiden välillä, nämä esitetään taulukon alla olevissa alaviitteissä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Ylähengitystie-infektiot ^a	Bronkiitti ^{a,b} Vyöruusu ^a Herpes simplex ^a Karvatuppitulehdus Influenssa Virtsatietulehdus Keuhkokuume ^{a,h}	Suun hiivatulehdus Divertikuliitti Sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ei-melanoottinen ihosyöpä ^f	
Veri ja imukudos		Anemia ^a Neutropenia ^a Lymfopenia	
Immuunijärjestelmä		Nokkosihottuma ^{c,g}	Vakavat yliherkkyysoireet ^{a,c}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkolesterolemia ^{a,b} Hyperlipidemia ^{a,b}	Hypertriglyseridemia
Hermosto		Päänsärky ^{a,j} Heitehuimaus	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus ^a	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä	
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu ^a Pahoinvointi	Ruoansulatuskanavan perforaatio ⁱ
Iho ja ihonalainen kudos	Akne ^{a,c,d,g}	Ihottuma ^a	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Kuume Perifeerinen edeema ^{a,k}	
Tutkimukset		Veren kreatiini- ja bilirubiiniarvon suureneminen ALAT-arvojen suureneminen ^b ASAT-arvojen suureneminen ^b Painonnousu ^g	

^a Esitetty ryhmiteltynä terminä.

^b Atooppista ihottumaa koskevissa tutkimuksissa bronkiitin, hyperkolesterolemian, hyperlipidemian, ALAT-arvon suurenemisen ja ASAT-arvon suurenemisen yleisyys oli melko harvinainen.

^c Reumatauteja koskevissa tutkimuksissa aknen yleisyys oli yleinen ja nokkosihottuman melko harvinainen.

^d Haavaista paksusuolitulehdusta koskevissa tutkimuksissa aknen yleisyys oli yleinen.

^e Vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktinen reaktio ja angioedeema.

^f Valtaosa ilmoitetuista tapahtumista oli ihon tyvisolusyöpää ja okasolusyöpää.

^g Crohnin taudissa aknen yleisyys oli yleinen ja painonnousun yleisyys oli melko harvinainen.

^h Keuhkokuume oli yleinen Crohnin taudissa ja melko harvinainen muissa käyttöaiheissa.

ⁱ Yleisyys perustuu Crohnin tautia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin.

^j Päänsärky oli hyvin yleinen haittavaikutus jättisoluarteriittia koskevassa tutkimuksessa.

^k Yleisyys perustuu jättisoluarteriittia koskevaan tutkimukseen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nivelreuma

Infektiot

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 27,4 % verrattuna lumeryhmän lukuun 20,9 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä 19,5 % verrattuna metotreksaattiryhmän lukuun 24,0 %. Infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen (2 630 potilasta) osalta 93,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, vakavien infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,2 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,6 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä 0,6 % verrattuna metotreksaattiryhmän lukuun 0,4 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen osalta 3,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Yleisin vakava infektio oli keuhkokuume. Vakavien infektioiden esiintymistiheys pysyi vakaana pitkäaikaisen altistuksen aikana.

Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, opportunisti-infektioiden yleisyys 12/14 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 0,5 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,3 %. Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa ei esiintynyt yhtään opportunisti-infektiota 12/14 viikon aikana upadasitinibi 15 mg -monoterapiaryhmässä, kun taas metotreksaattiryhmän luku oli 0,2 %. Opportunisti-infektioiden pitkän aikavälin kokonaisesiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen osalta 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Vyöruusun pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli kaikkien viiden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen osalta 3,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Useimmat vyöruusutapaukset affisioivat vain yhtä ihojaketta ja olivat ei-vakavia.

Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, todettiin 12/14 viikon aikana alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) ja aspartaatti-transaminaasiarvojen (ASAT) suurenemista vähintään yhdellä mittauksella ≥ 3 x viitealueen ylärajan (ULN) suuruiseksi 2,1 %:lla ja 1,5 %:lla upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista ja 1,5 %:lla ja 0,7 %:lla lumehoitoa saaneista. Todetuissa 22:ssa tapauksessa maksan transaminaasiarvojen suureneminen oli useimmiten oireetonta ja ohimenevää.

Metotreksaattikontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 12/14 viikon aikana ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista ≥ 3 x viitealueen ylärajan suuruiseksi 0,8 %:lla ja 0,4 %:lla upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista ja 1,9 %:lla ja 0,9 %:lla metotreksaattia saaneista.

ALAT/ASAT-arvojen suurenemisen profiili ja ilmaantuvuus pysyivät vakaana ajan mittaan, myös pitkäkestoissa jatkotutkimuksissa.

Lipidiarvojen suureneminen

Upadasitinibi 15 mg -hoidon yhteydessä esiintyi lipidiarvojen kuten kokonaiskolesteroli-, triglyseridi-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesteroliarvojen suurenemista. LDL/HDL-suhde ei muuttunut. Arvojen suurenemista havaittiin 2–4 hoitoviikon kohdalla, ja pitkäaikaishoidon aikana ne pysyivät vakaina. Kontrolloituja tutkimusten potilailla, joiden lähtöarvot alittivat määritellyt rajat, arvot suurenivat määriteltyjen rajojen yläpuolelle vähintään yhdellä mittauksella 12/14 viikon aikana seuraavilla yleisyyksillä (mukaan lukien potilaat, joilla havaittiin yksittäinen arvон suureneminen):

- Kokonaiskolesteroli $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 62 % ja lumeryhmässä 31 %
- LDL-kolesteroli $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 42 % ja lumeryhmässä 19 %
- HDL-kolesteroli $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 89 % ja lumeryhmässä 61 %
- Triglyseridit $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 25 % ja lumeryhmässä 15 %

Kreatiinifosfokinaasi

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, esiintyi kreatiinikinaasiarvojen suurenemista 12/14 viikon aikana. Kreatiinikinaasiarvojen suurenemista > 5 x viitealueen ylärajan suuruiseksi ilmoitettiin upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,0 %:lla ja lumeryhmässä 0,3 %:lla 12/14 viikon aikana. Arvojen suureneminen > 5 x viitealueen ylärajan suuruiseksi oli useimmiten ohimenevää eikä edellyttänyt hoidon lopettamista. Kreatiinikinaasikeskiarvot suurenivat 4 viikkoon mennessä; 12 viikon kohdalla suurenemisen keskiarvo oli 60 U/l, ja arvot pysyivät sen jälkeen vakaina ja suurentuneina myös pitkäaikaishoidossa.

Neutropenia

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa taustahoitona käytettiin tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, esiintyi neutrofiiliarvojen pienenemistä alle tason 1×10^9 solua/l vähintään yhdellä mittauksella upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,1 %:lla ja lumeryhmässä $< 0,1$ %:lla 12/14 viikon aikana. Kliinisissä tutkimuksissa hoito tauotettiin, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo oli $< 1 \times 10^9$ solua/l (ks. kohta 4.2). Neutrofiilimäärän keskiarvo pieneni 4–8 viikon ajan. Neutrofiiliarvojen pieneneminen pysyi stabiilina ja arvot lähtötasoa pienempinä ajan mittaan, myös pitkäaikaistutkimuksessa.

Nivelpsoriaasi

Turvallisuusprofiili oli upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin nivelreumaa sairastavilla. Vakavia infektioita esiintyi enemmän (2,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden vs. 1,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja maksan transaminaasiarvot kohosivat useammalla (asteen 3 tai suurempi ALAT:n nousu 1,4 %:lla vs. 0,4 %:lla), kun potilaat saivat upadasitinibia yhdessä metotreksaattihoidon kanssa verrattuna monoterapiaa saaneisiin potilaisiin.

Aksiaalinen spondylartriitti

Turvallisuusprofiili oli upadasitinibi 15 mg -hoitoa saavilla aktiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin nivelreumaa sairastavilla. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu.

Jättisoluarteriitti

Turvallisuusprofiili oli upadasitinibi 15 mg -hoitoa saavilla, jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin upadasitinibin tunnettu turvallisuusprofiili.

Vakavat infektiot

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vakavien infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 5,7 % ja lumelääkeryhmässä 10,7 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 2,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa opportunisti-infektioiden (paitsi tuberkuloosin ja vyöruusun) yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,9 % ja lumelääkeryhmässä 0,9 %. Opportunisti-infektioiden (paitsi tuberkuloosin ja vyöruusun) pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vyöruusun yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 5,3 % ja lumelääkeryhmässä 2,7 %. Vyöruusun pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 4,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Atooppinen ihottuma

Infektiot

Kliinisten tutkimusten lumekontrolloidussa jaksossa infektioiden yleisyys 16 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 39 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 43 % verrattuna lumeryhmän lukuun 30 %. Infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 98,5 tapahtumaa ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 109,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 16 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 0,8 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 0,4 % verrattuna lumelääkeryhmän lukuun 0,6 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 2,3 tapahtumaa ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 2,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)

Kliinisten tutkimusten lumekontrolloidussa jaksossa kaikki raportoidut opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi ja vyöruusu) olivat herpeettisiä ekseemoja. Herpeettisen ekseeman yleisyys 16 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 0,7 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 0,8 % verrattuna lumelääkeryhmän lukuun 0,4 %. Herpeettisen ekseeman pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 1,6 tapahtumaa ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 1,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Upadasitinibi 30 mg -ryhmässä ilmoitettiin yksi ruokatorven kandidiasitapaus.

Vyöruusun pitkän aikavälin esiintyvyys oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 3,5 tapahtumaa ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 5,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Useimmat vyöruusuutapaukset affisioivat vain yhtä ihojaoketta ja olivat ei-vakavia.

Poikkeavat laboratorioarvot

Upadasitinibihoitoon liittyvät annosriippuvaiset muutokset (ALAT- ja/tai ASAT-arvon suureneminen $\geq 3 \times$ viitealueen ylärajan suuruiseksi, lipidiarvojen muutokset, kreatiinikinaasiarvojen suureneminen $> 5 \times$ viitealueen ylärajan suuruiseksi ja neutropenia eli absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 1 \times 10^9$ solua/l) vastasivat havaintoja reumatauteja koskevilla kliinisissä tutkimuksissa.

LDL-kolesteroliarvon vähäistä suurenemista havaittiin 16 viikon kuluttua atooppista ihottumaa koskevilla tutkimuksissa. Viikolla 52 LDL-kolesterolin keskimääräinen suureneminen lähtötilanteesta oli 0,41 mmol/l upadasitinibiannoksella 15 mg ja 0,56 mmol/l upadasitinibiannoksella 30 mg.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden turvallisuusprofiili vastasi yleisesti ottaen nivelreumaa sairastavilla potilailla todettua turvallisuusprofiilia. Vyöruusun esiintyvyys oli suurempi 16 viikon kuin 8 viikon induktiohoidon yhteydessä.

Infektiot

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden yleisyys 8 viikon aikana oli upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 20,7 % verrattuna lumeryhmän lukuun 17,5 %. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 40,4 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 44,2 % verrattuna lumeryhmän lukuun 38,8 %. Infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 64,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 77,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 8 viikon aikana oli 1,3 % sekä upadasitinibi 45 mg -ryhmässä että lumeryhmässä. Enempää vakavia infektioita ei todettu 8 viikkoa kestäneen jatkohoidon aikana upadasitinibiannoksella 45 mg. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 3,6 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 3,2 % verrattuna lumeryhmän lukuun 3,3 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 3,0 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 4,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmin ilmoitettu vakava infektio induktio- ja ylläpitovaiheissa oli COVID-19-keuhkokuume.

Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa opportunisti-infektioiden (paitsi tuberkuloosin ja vyöruusun) yleisyys 8 viikon aikana oli upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 0,4 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,3 %. Enempää opportunisti-infektioita (paitsi tuberkuloosia ja vyöruusua) ei todettu 8 viikkoa kestäneen jatkohoidon aikana upadasitinibiannoksella 45 mg. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa opportunisti-infektioiden (paitsi tuberkuloosin ja vyöruusun) yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 0,8 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 0,8 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0,8 %. Opportunisti-infektioiden (paitsi tuberkuloosin ja vyöruusun) pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 0,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 0,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vyöruusun yleisyys 8 viikon aikana oli upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 0,6 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0 %. Vyöruusun yleisyys 16 viikkoa kestäneen upadasitinibi 45 mg -hoidon aikana oli 3,9 %. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vyöruusun yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 4,8 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 5,6 % verrattuna lumeryhmän lukuun 0 %. Vyöruusun pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 4,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 7,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Ruoansulatuskanavan perforaatiot

Lumelääkekontrolloidun ylläpitohoitojakson aikana ruoansulatuskanavan perforaatiota raportoitiin yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti), mutta ei yhdelläkään upadasitinibia 15 mg tai 30 mg saaneella potilaalla. Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa yhdellä 15 mg upadasitinibia saaneella potilaalla (0,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti), ja yhdellä 30 mg upadasitinibia saaneella potilaalla (< 0,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti) raportoitiin tapahtumia.

Poikkeavat laboratorioarvot

Induktiohoitoa ja ylläpitohoitoa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa todetut upadasitinibihoitoon liittyneet laboratorioarvojen poikkeavuudet, eli ALAT-arvon ja/tai ASAT-arvon suureneminen ($\geq 3 \times$ viitealueen yläraja), kreatiiniakinaasiarvon suureneminen ($> 5 \times$ viitealueen yläraja) ja neutropenia (absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 1 \times 10^9$ solua/l), olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin reumasairauksia ja atooppista ihottumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Näissä laboratorioarvoissa todettiin annoksesta riippuvia muutoksia, jotka liittyivät 15 mg:n ja 30 mg:n upadasitinibiannoksiin.

Induktiohoitoa koskeneissa, enintään 8 viikon pituisissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa lymfosyyttiä laskua alle $0,5 \times 10^9$ solua/l vähintään yhdellä mittauksella esiintyi 2,0 %:lla upadasitinibi 45 mg -ryhmän potilaista ja 0,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Ylläpitohoitoa koskeneissa, enintään 52 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa lymfosyyttiä laskua alle $0,5 \times 10^9$ solua/l vähintään yhdellä mittauksella esiintyi 1,6 %:lla upadasitinibi 15 mg -ryhmän potilaista, 1,2 %:lla upadasitinibi 30 mg -ryhmän potilaista ja 0,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa hoito tauotettiin, jos potilaan absoluuttinen lymfosyyttiä laski alle $< 0,5 \times 10^9$ solua/l (ks. kohta 4.2). Keskimääräisissä lymfosyyttiä laskuissa ei todettu upadasitinibihoiton aikana huomattavia muutoksia ajan mittaan.

Upadasitinibi 45 mg -hoidon yhteydessä todettiin lipidiarvojen nousua 8 hoitoviikon kohdalla, ja arvot pysyivät yleensä vakaina pidempikestoisessa upadasitinibihoitossa annoksilla 15 mg ja 30 mg. Induktiohoitoa koskeneiden lumekontrolloitujen tutkimusten potilailla, joiden lähtöarvot alittivat määritellyt rajat, arvot suurensivat määritettyjen rajojen yläpuolelle vähintään yhdellä mittauksella 8 viikon aikana seuraavilla yleisyyksillä (mukaan lukien potilaat, joilla havaittiin yksittäinen arvon suureneminen):

- Kokonaiskolesteroli $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 49 % ja lumeryhmässä 11 %
- LDL-kolesteroli $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 27 % ja lumeryhmässä 9 %
- HDL-kolesteroli $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 79 % ja lumeryhmässä 36 %
- Triglyseridit $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 6 % ja lumeryhmässä 4 %

Crohnin tauti

Turvallisuusprofiili oli upadasitinibihoitoa saavilla Crohnin tautia sairastavilla potilailla yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin upadasitinibin tunnettu turvallisuusprofiili.

Vakavat infektiot

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 12 viikon aikana oli upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 1,9 % ja lumeryhmässä 1,7 %. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vakavien infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 3,2 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 5,7 % verrattuna lumeryhmän lukuun 4,5 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 5,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 7,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saavuttivat hoitovasteen upadasitinibi 45 mg -induktiohoitolla. Yleisimmin ilmoitettu vakava infektio induktio- ja ylläpitovaiheissa oli maha-suolikanavan infektio.

Ruoansulatuskanavan perforaatiot

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa vaiheen kolme tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatiota raportoitiin yhdellä potilaalla (0,1 %), joka sai 45 mg upadasitinibia, eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla 12 viikon aikana. Induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa kaikista

45 mg upadasitinibia saaneista potilaista (n = 938) ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin neljällä potilaalla (0,4 %).

Pitkäkestoisen lumekontrolloidun jakson aikana ruoansulatuskanavan perforaatiota raportoitiin yhdellä lumelääkettä saaneella (0,7 sataa potilasvuotta kohti), yhdellä 15 mg upadasitinibia saaneella (0,4 sataa potilasvuotta kohti) ja yhdellä 30 mg upadasitinibia saaneella potilaalla (0,4 sataa potilasvuotta kohti). Kaikista pelastushoitona 30 mg upadasitinibia saaneista potilaista (n = 336) ruoansulatuskanavan perforaatiota raportoitiin kolmella potilaalla (0,8 sataa potilasvuotta kohti) pitkäkestoisen hoidon aikana.

Poikkeavat laboratorioarvot

Induktiohoitoa ja ylläpitohoitoa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa todetut upadasitinibihoitoon liittyneet laboratorioarvojen poikkeavuudet, eli ALAT-arvon ja/tai ASAT-arvon suureneminen ($\geq 3 \times$ viitealueen yläraja), kreatiiniinikinaasiarvon suureneminen ($> 5 \times$ viitealueen yläraja), neutropenia (absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 1 \times 10^9$ solua/l) ja lipidiarvot, olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin reumasairauksia, atooppista ihottumaa ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Näissä laboratorioarvoissa todettiin annoksesta riippuvia muutoksia, jotka liittyivät 15 mg:n ja 30 mg:n upadasitinibiannoksiin.

Induktiohoitoa koskeneissa, enintään 12 viikon pituisissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa lymfosyyttiarvon laskua alle $0,5 \times 10^9$ solua/l vähintään yhdellä mittaukskerralla esiintyi 2,2 %:lla upadasitinibi 45 mg -ryhmän potilaista ja 2,0 %:lla lumeryhmän potilaista. Ylläpitohoitoa koskeneissa, enintään 52 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa lymfosyyttiarvon laskua alle $0,5 \times 10^9$ solua/l vähintään yhdellä mittaukskerralla esiintyi 4,6 %:lla upadasitinibi 15 mg -ryhmän potilaista, 5,2 %:lla upadasitinibi 30 mg -ryhmän potilaista ja 1,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa hoito tauotettiin, jos potilaan absoluuttinen lymfosyyttiarvo laski alle $0,5 \times 10^9$ solua/l (ks. kohta 4.2). Keskimääräisissä lymfosyyttiarvoissa ei todettu upadasitinibihoitoa aikana huomattavia muutoksia ajan mittaan.

Induktiohoitoa koskeneissa, enintään 12 viikon pituisissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa hemoglobiinipitoisuuden laskua alle 8 g/dl vähintään yhdellä mittaukskerralla esiintyi 2,7 %:lla upadasitinibi 45 mg -ryhmän potilaista ja 1,4 %:lla lumeryhmän potilaista. Ylläpitohoitoa koskeneissa, enintään 52 viikon pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa hemoglobiinipitoisuuden laskua alle 8 g/dl vähintään yhdellä mittaukskerralla esiintyi 1,4 %:lla upadasitinibi 15 mg -ryhmän potilaista, 4,4 %:lla upadasitinibi 30 mg -ryhmän potilaista ja 2,8 %:lla lumeryhmän potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa hoito tauotettiin, jos potilaan hemoglobiiniarvo laski alle 8 g/dl (ks. kohta 4.2). Keskimääräisissä hemoglobiinipitoisuuksissa ei todettu upadasitinibihoitoa aikana huomattavia muutoksia ajan mittaan.

Läkkäät

Atooppista ihottumaa, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavista, 65 vuotta täyttäneistä potilaista saatujen vähäisten tietojen perusteella haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli suurempi 30 mg:n upadasitinibiannoksella kuin 15 mg:n annoksella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteensä 541 atooppista ihottumaa sairastavaa 12–17-vuotiasta nuorta sai hoitoa maailmanlaajuisissa vaiheen 3 tutkimuksissa (n = 343) ja täydentävissä nuorilla tehdyissä alatutkimuksissa (n = 198), joissa 264 nuorta altistettiin 15 mg:n annokselle ja 265 nuorta altistettiin 30 mg:n annokselle. Upadasitinibin 15 mg:n ja 30 mg:n annosten turvallisuusprofiili nuorilla oli vastaavanlainen kuin aikuisilla. Pitkäaikaisen altistuksen yhteydessä ilmoitettiin haittavaikutuksena papilloomaviruksen aiheuttamia ihomuutoksia 3,4 %:lla 15 mg:n annosta saaneista ja 6,8 %:lla 30 mg:n annosta saaneista atooppista ihottumaa sairastavista nuorista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Upadasitinibia annettiin kliinisissä tutkimuksissa enintään annoksina, jotka vastasivat päivittäisen AUC-arvon suhteen depotmuotoista kerran vuorokaudessa annettavaa 60 mg hoitoa. Haittavaikutukset vastasivat pienemmillä annoksilla todettuja haittatapahtumia, eikä spesifistä toksisuutta todettu. Noin 90 % systeemisen verenkierron upadasitinibista eliminoituu 24 tunnin kuluessa lääkkeenannosta (kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen annosrajojen puitteissa). Yliannostustapauksessa on suositeltavaa seurata potilaan vointia haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Jos haittavaikutuksia kehittyy, potilasta hoidetaan asianmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, januskinaasin (JAK) estäjät, ATC-koodi: L04AF03

Vaikutusmekanismi

Upadasitinibi on selektiivinen ja reversiibeli Janus-kinaasin (JAK) estäjä. JAK:t ovat solunsisäisiä entsyymejä, joiden välittämät sytokiini- tai kasvutekijäsignaalit ovat mukana monenlaisissa solun prosesseissa kuten tulehdusvasteissa, hematopoiesissa ja immuunivalvonnassa. JAK-entsyymiperheessä on neljä jäsentä, JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, jotka toimivat pareittain ja fosforyloivat ja aktivoivat signaaleja välittäviä ja transkriptiota sääteleviä tekijöitä (STAT). Fosforylaatio puolestaan säätelee geenien ilmentymistä ja solun toimintoja. JAK1 on tärkeä inflammatorisessa sytokiinisignaaloinnissa, kun taas JAK2 on tärkeä punasolujen kypsymiselle ja JAK3-signaaleilla on tehtäviä immuunivalvonnassa ja lymfosyyttien toiminnassa.

Ihmissoluilla tehdyissä määrittelyissä upadasitinibi estää ensisijaisesti JAK1- tai JAK1/3-signaaloitusta, ja se on funktionaalisesti selektiivinen näitä reseptoreita kohtaan JAK2-parien kautta signaloivien sytokiinireseptorien sijaan. Atooppisen ihottuman taustalla vaikuttavat proinflammatoriset sytokiinit (mukaan lukien IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 ja IFN- γ), jotka välittävät signaaleja JAK1-reitin kautta. JAK1-reitin esto upadasitinibin avulla vähentää monien sellaisten välittäjien signaaloitusta, jotka aiheuttavat atooppisen ihottuman oireita ja löydöksiä, kuten ekseemaattisia ihomuutoksia ja kutinaa. Tulehduksellisen suolistosairauden patologiaan vaikuttavat proinflammatoriset sytokiinit (pääasiassa IL-6, IL-7, IL-15 ja IFN- γ), jotka välittävät signaaleja JAK1-reitin kautta. JAK1-reitin esto upadasitinibin avulla säätelee sellaisten JAK-riippuvaisten sytokiinien signaalinvälitystä, jotka aiheuttavat tulehdustaakkaa sekä tulehduksellisen suolistosairauden oireita ja löydöksiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation ja IL-7:n indusoiman STAT5:n fosforylaation esto

Terveillä koehenkilöillä (välittömästi vapautuvan) upadasitinibin anto johti annos- ja pitoisuus-riippuvaiseen IL-6:n (JAK1/JAK2) indusoiman STAT3:n fosforylaation estoon ja IL-7:n (JAK1/JAK3) indusoiman STAT5:n fosforylaation estoon kokoveressä. Maksimaalinen estovaikutus havaittiin 1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen, ja annosteluvälin loppuun mennessä estovaikutus oli palautunut lähelle lähtötilannetta.

Lymfosyytit

Nivelreumaa sairastavilla upadasitinibihoitoon liittyi absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvon pieni, ohimenevä suureneminen lähtötilanteesta viikolle 36. Hoidon jatkuessa arvo palasi vähitellen lähtötasolle tai lähelle sitä.

Erittäin herkkä CRP (hs-CRP)

Nivelreumaa sairastavilla upadasitinibihoitoon liittyi hs-CRP-keskiarvon pienenemistä lähtötilanteesta jo viikolla 1, ja vaikutus säilyi hoidon jatkuessa.

Rokotetutkimukset

Upadasitinibin vaikutusta humoraaliseen vasteeseen adjuvantoidun rekombinantti glykoproteiini E vyöruusurokotteen annon jälkeen arvioitiin 93:lla nivelreumapotilaalla, jotka saivat vakaa-annoksista upadasitinibihoitoa 15 mg:n annoksella. Potilaista 98 % sai samanaikaisesti metotreksaattia. Potilaista 49 % sai kortikosteroideja suun kautta lähtötilanteessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden humoraalinen vaste oli tyydyttävä. Tyydyttävän vasteen määritelmä oli ≥ 4 -kertainen suurenema rokotusta edeltäneessä pitoisuudessa anti-glykoproteiini E -titterissä viikolla 16 (4 viikkoa toisen rokoteannoksen jälkeen). Rokottamisella saavutettiin tyydyttävä humoraalinen vaste 79:llä 90:stä (88 % [95 %:n lv: 81,0; 94,5]) 15 mg:n upadasitinibiannoksella hoidetusta potilaasta viikolla 16.

Upadasitinibin vaikutusta humoraaliseen vasteeseen (13-valenttisen, adsorboidun) inaktivoidun pneumokokkipolysakkaridikonjugaattirokotteen annon jälkeen arvioitiin 111:llä nivelreumapotilaalla, jotka saivat vakaa-annoksista upadasitinibihoitoa 15 mg:n (n = 87) tai 30 mg:n (n = 24) annoksella. Potilaista 97 % (n = 108) sai samanaikaisesti metotreksaattihoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden humoraalinen vaste oli tyydyttävä. Tyydyttävän vasteen määritelmä oli ≥ 2 -kertainen vasta-ainepitoisuuksien suurenema lähtötilanteesta viikolle 4 vähintään 6:ssa 12 pneumokokkiantigeenista (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F). Tulokset viikon 4 kohdalta osoittivat, että 15 mg:n upadasitinibiannoksella hoidetuista potilaista tyydyttävä humoraalinen vaste saavutettiin 67,5 %:lla (95 %:n lv: 57,4; 77,5) ja 30 mg:n annoksella hoidetuista potilaista 56,5 %:lla (95 %:n lv: 36,3; 76,8).

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin viidessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joiden potilailla oli vuoden 2010 ACR/EULAR-kriteerit täyttävä keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma (ks. taulukko 4). Tutkimukseen voitiin ottaa 18 vuotta täyttäneitä potilaita. Heillä tuli olla lähtötilanteessa vähintään 6 aristavaa ja 6 turvonnutta niveltä sekä näyttöä systeemisestä inflammaatiosta suurentuneen hs-CRP-arvon perusteella. Neljään tutkimukseen kuului enintään 5 vuoden pituinen pitkäkestoinen jatkovaihe ja yhteen tutkimukseen (SELECT-COMPARE) enintään 10 vuoden pituinen pitkäkestoinen jatkovaihe.

Kunkin tutkimuksen ensisijaiseen analyysiin otettiin kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden upadasitinibi- tai lumelääkeannoksen. Kategoristen päätetapahtumien kohdalla käytettiin NRI-imputointia (non-responder imputation).

Vaiheen 3 tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg x 1 -hoidon teho oli yleensä ottaen samanlainen kuin upadasitinibi 30 mg x 1 -hoidon teho.

Taulukko 4 Kliinisten tutkimusten yhteenveto

Tutkimuksen nimi	Tutkimuspopulaatio (n)	Hoitoryhmät	Keskeiset tulosmuuttujat
SELECT-EARLY	Ei aiempaa MTX-hoitoa ^a (947)	- Upadasitinibi 15 mg - Upadasitinibi 30 mg - MTX Monoterapia	- Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 24 kohdalla - Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) - ACR50 - Taudin radiografinen eteneminen (mTSS) - Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) - SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	- Upadasitinibi 15 mg - Upadasitinibi 30 mg - MTX Monoterapia	- Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 14 kohdalla - Kliininen remissio (DAS28-CRP) - ACR20 - Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Aamujäykkyys
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	- Upadasitinibi 15 mg - Upadasitinibi 30 mg - Lume Taustahoitona csDMARD	- Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla - Kliininen remissio (DAS28-CRP) - ACR20 - Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI) - Aamujäykkyys - FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1 629)	- Upadasitinibi 15 mg - Lume - Adalimumabi 40 mg Taustahoitona MTX	- Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla - Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) - ACR20 - Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) vs. adalimumabi - Taudin radiografinen eteneminen (mTSS) - Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) - SF-36 PCS - Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI) - Aamujäykkyys - FACIT-F

Tutkimuksen nimi	Tutkimuspopulaatio (n)	Hoitoryhmät	Keskeiset tulosmuuttujat
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^c (499)	- Upadasitinibi 15 mg - Upadasitinibi 30 mg - Lume Taustahoitona csDMARD	- Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla - ACR20 - Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI) - SF-36 PCS

Lyhenteet: ACR20 (tai 50) = ≥ 20 % (tai ≥ 50 %) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä, bDMARD = tautiprosessiin vaikuttava biologinen reumalääke, CRP = C-reaktiivinen proteiini, DAS28 = Disease Activity Score -pisteet (28 niveltä), mTSS = muokatut Sharpin kokonaispisteet, csDMARD = tavanomainen synteettinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index -mittari, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36), fyysisen osion yhteispisteet, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue -pisteet, IR = riittämättömän vasteen saaneet, MTX = metotreksaatti, n = satunnaistettujen potilaiden määrä

^a Ei aiempaa metotreksaattihoitoa tai korkeintaan 3 viikkoaista metotreksaattiannosta

^b Riittämättömän vaste metotreksaattihoidolle

^c Riittämättömän vaste csDMARD-hoidolle; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle, soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % potilaiden kokonaismäärästä) jos altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi

^d Riittämättömän vaste metotreksaatille; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle (lukuun ottamatta adalimumabia) soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % tutkimuspotilaiden kokonaismäärästä) jos altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi

^e Riittämättömän vaste vähintään yhdelle bDMARD-valmisteelle tai vähintään yhden bDMARD-valmisteen puutteellinen siedettävyys

Kliininen vaste

Remissio ja vähäinen tautiaktiivisuus

Tutkimuksissa vähäisen tautiaktiivisuuden (DAS28-CRP $\leq 3,2$) ja kliinisen remission (DAS28-CRP < 2,6) saavutti merkittävästi suurempi osa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista kuin lumetta, metotreksaattia tai adalimumabia saaneista (taulukko 5). SELECT-COMPARE-tutkimuksessa viikon 12 kohdalla saavutettiin merkittävästi suuremmat vähäisen tautiaktiivisuuden osuudet adalimumabiin verrattuna. Kaikkiaan sekä vähäisen tautiaktiivisuuden että kliinisen remission osuudet olivat johdonmukaiset eri potilaspopulaatioissa riippumatta metotreksaattihoidon käytöstä. Kolmen vuoden kohdalla SELECT-COMPARE-tutkimuksessa 297/651 potilasta (45,6 %) jatkoi heille alun perin satunnaistettua upadasitinibi 15 mg -hoitoa ja 111/327 potilasta (33,9 %) jatkoi heille alun perin satunnaistettua adalimumabihoitoa ja SELECT-EARLY-tutkimuksessa 216/317 potilasta (68,1 %) jatkoi heille alun perin satunnaistettua upadasitinibi 15 mg -hoitoa ja 149/315 potilasta (47,3 %) jatkoi heille alun perin satunnaistettua metotreksaattimonoterapiaa. Vähäinen tautiaktiivisuus ja kliininen remissio säilyivät 3 vuoteen asti potilailla, jotka jatkoivat heille alun perin satunnaistettua hoitoa.

ACR-vaste

Kaikissa tutkimuksissa ACR20-, ACR50- tai ACR70-vasteen 12 viikon kohdalla saavuttaneiden osuus oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä suurempi kuin lumelääkettä, metotreksaattia tai adalimumabia saaneilla (taulukko 5). Tehon alkamiseen kulunut aika oli lyhyt kaikilla mittareilla mitattuna, ja jo viikolla 1 saavutettiin paremmat ACR20-vasteet. Alkuperäistä satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla

potilailla todettiin pitkäkestoiset vasteerisprosentit (riippumatta metotreksaatin käytöstä) ja ACR20/50/70-vasteet säilyivät 3 vuoteen asti.

Upadasitinibi 15 mg -hoito kohensi ACR-vasteen yksittäisten osa-alueiden tuloksia (mm. aritavien ja turvonneiden nivelten määrät, potilaan ja lääkärin yleisarviot, HAQ-DI, kivun arviointi ja hs-CRP) sekä ainoana lääkkeenä että yhdessä tavanomaisten synteettisten reumalääkkeiden kanssa käytettynä.

Taulukko 5 Vaste ja remissio

Tutki- mus	SELECT- EARLY Ei aiempaa MTX-hoitoa		SELECT- MONO MTX-IR		SELECT- NEXT csDMARD-IR		SELECT- COMPARE MTX-IR			SELECT- BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	ADA 40mg	Lume	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Viikko											
Vähäinen tautiaktiivisuus, DAS28-CRP ≤ 3,2 (% potilaista)											
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 (% potilaista)											
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 (% potilaista)											
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 (% potilaista)											
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 (% potilaista)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% potilaista)											
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		

Lyhenteet: ACR20 (tai 50 tai 70) = $\geq 20\%$ (tai $\geq 50\%$ tai $\geq 70\%$) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä; ADA = adalimumabi; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = kliininen remissio; CRP = C-reaktiivinen proteiini, DAS28 = Disease Activity Score -tautiaktiivisuuspisteet 28 nivelen perusteella arvioituna; IR = riittämättömän vasteen saaneet; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti

^f upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume tai metotreksaatti

^g upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti

^h upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. adalimumabi

ⁱ upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,01$ vs. adalimumabi

^j upadasitinibin nimellinen p-arvo $< 0,05$ vs. adalimumabi

^k upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume tai metotreksaatti

^l upadasitinibin nimellinen p-arvo $< 0,05$ vs. metotreksaatti

Huom. Viikon 48 tiedot ovat peräisin koko analyysipopulaation (FAS) analyysistä satunnaistettujen ryhmien mukaisesti, käyttäen vasteettomuusimputointia

Radiografinen vaste

Rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estymistä arvioitiin muokatuilla Sharpin kokonaispisteillä (mTSS) ja mTSS-pisteiden osatekijöillä eli eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumispisteiden avulla viikkojen 24/26 kohdalla ja viikon 48 kohdalla SELECT-EARLY- ja SELECT-COMPARE-tutkimuksissa.

Upadasitinibi 15 mg -hoito esti rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke yhdistelmänä metotreksaatin kanssa SELECT-COMPARE-tutkimuksessa ja ainoana lääkkeenä metotreksaattiin verrattuna SELECT-EARLY-tutkimuksessa (taulukko 6). Eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumispisteiden analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia. Niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu lainkaan radiografista taudin etenemistä (mTSS-pisteiden muutos ≤ 0), oli kummassakin tutkimuksessa merkitsevästi suurempi upadasitinibi 15 mg -ryhmässä. Rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estyminen säilyi molemmissa tutkimuksissa viikolle 96 asti potilailla, jotka jatkoivat heille alun perin satunnaistettua upadasitinibi 15 mg -hoitoa (perustuu saatavilla oleviin tuloksiin 327 potilaalta SELECT-COMPARE-tutkimuksesta ja 238 potilaalta SELECT-EARLY-tutkimuksesta).

Taulukko 6 Radiografiset muutokset

Tutkimus	SELECT- EARLY Ei aiempaa MTX- hoitoa		SELECT- COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	Lume ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
mTSS-pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta					
Viikko 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Viikko 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Potilaat, joilla ei radiografista taudin etenemistä^d					
Viikko 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Viikko 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Lyhenteet: ADA = adalimumabi; IR = riittämätön vaste; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi					
^a Kaikki lumehoitojen tiedot viikolta 48 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pisteiden muutos oli ≤ 0					
^e upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti					

^f upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume tai metotreksaatti
^g upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Upadasitinibi 15 mg -hoidon käyttö joko ainoana hoitona tai yhdessä tavanomaisten synteettisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden kanssa johti fyysisen toimintakyvyn merkittävästi suurempaan kohenemiseen verrattuna kaikkiin vertailuhoitoihin, kun mittausperusteena käytettiin HAQ-DI-arvoja (ks. taulukko 7). SELECT-COMPARE- ja SELECT-EARLY-tutkimusten saatavilla olevien tulosten perusteella HAQ-DI-arvon paranema säilyi 3 vuoteen asti potilailla, jotka jatkoivat heille alun perin satunnaistettua upadasitinibi 15 mg -hoitoa.

Taulukko 7 HAQ-DI-pisteiden keskimuutos lähtötilanteesta^{a,b}

Tutkimus	SELECT-EARLY Ei aiempaa MTX-hoitoa		SELECT-MONO MTX-IR		SELECT-NEXT csDMARD-IR		SELECT-COMPARE MTX-IR			SELECT-BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg	ADA 40 mg	Lume	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Lähtötaso pisteet, keskiarvo	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Viikko 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,h}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Viikko 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Lyhenteet: ADA = adalimumabi; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index -mittari; IR = riittämätön vaste; MTX = metotreksaatti; UPA = upadasitinibi

^a Esitetyt tiedot ovat keskiarvoja

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index -mittari: 0 = paras, 3 = huonoin; 20 kysymystä; 8 luokkaa: pukeutuminen ja siistiytyminen, ylös nouseminen, syöminen, käveleminen, hygienia, kurottuminen, tarttuminen ja päivittäistoimet.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g multiplisiteetin suhteen kontrolloitu upadasitinibin p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti

^h upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti

ⁱ upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,01$ vs. adalimumabi

SELECT-MONOTHERAPY-, SELECT-NEXT- ja SELECT-COMPARE-tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg -hoito johti merkittävästi parempaan aamuisen niveljäykkyyden keston keskiarvojen kohenemiseen verrattuna lume- tai metotreksaattihoitoon.

Upadasitinibihoitoa saaneet potilaat ilmoittivat kliinisissä tutkimuksissa potilaan raportoiman elämänlaadun merkittävää paranemista, jonka mittarina käytettiin SF36-mittarin (Short Form (36) Health Survey (SF-36)) fyysisen osion yhteispisteitä verrattuna lumelääkkeeseen ja metotreksaattiin. Lisäksi upadasitinibihoitoa saaneet potilaat ilmoittivat merkittävää uupumuksen lievittymistä, jonka mittarina käytettiin FACIT-F-pisteitä (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), verrattuna lumelääkkeeseen.

Nivelpsoriaasi

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa,

joissa tutkittavat olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelpsoriaasia. Kaikilla potilailla oli ollut aktiivinen nivelpsoriaasi vähintään 6 kuukauden ajan CASPAR-kriteerien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) mukaan, vähintään kolme aristavaa niveltä ja vähintään kolme turvonnutta niveltä sekä aktiivinen läiskäpsoriaasi tai anamneesissa läiskäpsoriaasi. Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 12.

SELECT-PsA 1 oli 24 viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistui 1 705 potilasta, jotka olivat saaneet riittämättömän vasteen vähintään yhdelle ei-biologiselle tautiprosessiin vaikuttavalle reumalääkkeelle tai eivät sietäneet sitä. Lähtötilanteessa 1 393 (82 %) potilaista sai samanaikaisesti vähintään yhtä ei-biologista tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä; 1 084 (64 %) potilaista sai samanaikaisesti ainoastaan metotreksaattia; ja 311 (18 %) potilaista sai vain yhtä lääkettä. Potilaat saivat upadasitinibia 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa, adalimumabia tai lumelääkettä. Viikolla 24 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat vaihdettiin ryhmään, jossa he saivat sokkoutetusti upadasitinibia joko 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. SELECT-PsA 1 tutkimukseen kuului pitkäaikainen jatkovaihe, enintään 5 vuotta.

SELECT-PsA 2 oli 24 viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistui 642 potilasta, jotka olivat saaneet riittämättömän vasteen vähintään yhdelle biologiselle tautiprosessiin vaikuttavalle reumalääkkeelle tai eivät sietäneet sitä. Lähtötilanteessa 296 (46 %) potilaista sai samanaikaisesti vähintään yhtä ei-biologista tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä; 222 (35 %) potilaista sai samanaikaisesti ainoastaan metotreksaattia; ja 345 (54 %) potilaista sai vain yhtä lääkettä. Potilaat saivat upadasitinibia 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Viikolla 24 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat vaihdettiin ryhmään, jossa he saivat sokkoutetusti upadasitinibia joko 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. SELECT-PsA 2 -tutkimukseen kuului pitkäaikainen jatkovaihe, enintään 3 vuotta.

Kliininen vaste

Molemmissa tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus saavutti ACR20-vasteen verrattuna lumelääkettä saaneisiin viikolla 12 (taulukko 8). Aika tehon alkamiseen oli lyhyt kaikilla mittareilla mitattuna, ja jo viikolla 2 saavutettiin paremmat ACR20-vasteet.

Upadasitinibi 15 mg -hoito kohensi ACR-vasteen yksittäisten ACR-osa-alueiden tuloksia (mm. aristavien/kipeiden ja turvonneiden nivelten määrät, potilaan ja lääkärin yleisarviot, HAQ-DI, kivun arviointi ja hs-CRP) lumelääkkeeseen verrattuna.

SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoito oli vähintään yhdenveroinen adalimumabiin verrattuna, kun arvioitiin ACR20-vasteen saaneiden potilaiden osuutta viikolla 12; ylivertaisuutta adalimumabiin nähden ei kuitenkaan voitu osoittaa.

Molemmissa tutkimuksissa havaittiin johdonmukaiset vasteet ensisijaisen päätetapahtuman ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien suhteen yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Upadasitinibi 15 mg -hoidon teho pystyttiin osoittamaan riippumatta arvioiduista alaryhmistä ml. lähtötilanteen painoindeksi, lähtötilanteen hs-CRP ja aiempien ei-biologisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden lukumäärä (≤ 1 tai > 1).

Taulukko 8 Kliininen vaste SELECT-PsA 1- ja SELECT-PsA 2 -tutkimuksissa

Tutkimus	SELECT-PsA 1 ei-biologinen DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg	ADA 40 mg	Lume	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)					
Viikko 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)	35 (28; 41) ^{d,e}		-	33 (24; 42) ^{d,e}	
Viikko 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Viikko 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)					
Viikko 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Viikko 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Viikko 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)					
Viikko 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Viikko 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
Viikko 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MDA, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)					
Viikko 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Viikko 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
Viikko 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Entesiittien häviäminen (LEI=0), potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^a					
Viikko 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
Viikko 24	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Viikko 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Daktyliittien häviäminen (LDI=0), potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^b					
Viikko 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Viikko 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Viikko 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^c					
Viikko 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
Viikko 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Viikko 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^c					
Viikko 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Viikko 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Viikko 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
Lyhenteet: ACR20 (tai 50 tai 70) = ≥ 20 %:n (tai ≥ 50 %:n tai ≥ 70 %:n) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä; ADA = adalimumabi; bDMARD = biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke; IR = riittämättömän vasteen saaneet; MDA = minimal disease activity, vähäinen tautiaktiivisuus; PASI75 (tai 90) = ≥ 75 %:n (tai ≥ 90 %:n) koheneminen Psoriasis Area and Severity Index -kriteereillä; Lume = lumelääke; UPA= upadasitinibi Potilaat, jotka keskeyttivät satunnaistetun hoidon tai joilta puuttui tietoja arviointiviikolla, imputoitiin analyyseissä potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta.					

Tutkimus	SELECT-PsA 1 ei-biologinen DMARD-IR	SELECT-PsA 2 bDMARD-IR
Viikolla 16 rescue-hoitoa saaneet tutkittavat imputoitiin analyysissä potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta MDA:ssa, entesiittien häviämisessä eikä daktyliittien häviämisessä viikoilla 24/56.		
^a Potilaat, joilla oli entesiittejä lähtötilanteessa (n = 241, 270 ja 265 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 144 ja 133 SELECT-PsA 2:ssa) ^b Potilaat, joilla oli daktyliittejä lähtötilanteessa (n = 126, 136 ja 127 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 64 ja 55 SELECT-PsA 2:ssa) ^c Potilaat, joilla oli psoriaasia ≥ 3 % kehon pinta-alasta (BSA) lähtötilanteessa (n = 211, 214 ja 211 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 131 ja 130 SELECT-PsA 2:ssa) ^d ensisijainen päätetapahtuma ^e multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume ^f upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. adalimumabi (noninferioriteettitesti)		

Radiografinen vaste

SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisen estäminen arvioitiin radiografisesti, ja se ilmaistiin mTSS-pisteiden (modified Total Sharp Score) ja mTSS:n osa-alueiden (eroosiopisteet ja nivelrakojen kaventumispisteet) muutoksena lähtötilanteesta viikolla 24.

Upadasitinibi 15 mg -hoito sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremman nivelvaurioiden rakenteellista etenemistä estävän vaikutuksen verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 24 (taulukko 9). Eroosio- ja nivelraon kaventumispisteet olivat johdonmukaiset kokonaispistemäärien tulosten kanssa. Niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu lainkaan radiografista taudin etenemistä (mTSS-pisteiden muutos $\leq 0,5$), oli suurempi upadasitinibi 15 mg -ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä viikolla 24.

Taulukko 9 Radiografiset muutokset SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa

Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg	ADA 40 mg
mTSS-pisteet, keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (95 %:n lv)			
Viikko 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Viikko 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Potilaat, joilla ei radiografista taudin etenemistä^b, % (95 %:n lv)			
Viikko 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Viikko 56 ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Lyhenteet: ADA = adalimumabi; Lume = lumelääke; UPA= upadasitinibi ^a Kaikki lumehoitojen tiedot viikolta 56 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin ^b ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pisteiden muutos oli $\leq 0,5$ ^c Multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. Lume			

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevästi parantunut fyysinen toimintakyky lähtötilanteeseen verrattuna HAQ-DI-mittarilla arvioituna viikolla 12 (-0,42 [95 %:n lv: -0,47; -0,37]) lumelääkkeeseen verrattuna (-0,14 [95 %:n lv: -0,18; -0,09]); adalimumabihoitoa saaneilla potilailla paranema oli -0,34 (95 %:n lv: -0,38; -0,29). SELECT-PsA 2 -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä paranema lähtötilanteeseen verrattuna HAQ-DI-mittarilla viikolla 12 (-0,30 [95 %:n lv: -

0,37; -0,24]) lumelääkkeeseen verrattuna (-0,10 [95 %:n lv: -0,16; -0,03]). Paranema fyysisessä toimintakyvyssä säilyi viikkoon 56 asti molemmissa tutkimuksissa.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu arvioitiin SF-36v2-mittarilla. Molemmissa tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saavilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi paranema lähtötilanteesta fyysisen osion yhteispisteissä lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 12. Paranevat lähtötilanteeseen nähden säilyivät viikkoon 56 asti molemmissa tutkimuksissa.

Molemmissa tutkimuksissa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saavien potilaiden väsymyksessä havaittiin tilastollisesti merkitsevä paranema lähtötilanteeseen verrattuna FACIT-F-pisteytyksellä lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 12. Paranevat lähtötilanteeseen nähden säilyivät viikkoon 56 asti molemmissa tutkimuksissa.

Psoriaasispondyliittiä raportoitiin lähtötilanteessa 31 %:lla (SELECT-PsA 1) ja 34 %:lla potilaista (SELECT-PsA 2). Upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla psoriaasispondyliittipotilailla todettiin BASDAI-pisteissä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) paranema lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 24. Paranevat lähtötilanteeseen nähden säilyivät viikkoon 56 asti molemmissa tutkimuksissa.

Aksiaalinen spondylartriitti

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) oli 52 viikkoa kestänyt lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 314 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja jotka olivat joko saaneet riittämättömän vasteen vähintään kahdelle tulehduskipulääkkeelle tai eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joille ne olivat vasta-aiheisia. Potilailla tuli olla objektiivisia inflammaation merkkejä todettavissa kohonneena C-reaktiivisen proteiinin arvona (CRP) (määritelty viitealueen ylärajan ylittämiseksi), ja/tai sakroiliittinä magneettikuvissa kuitenkin ilman selkeää radiografista näyttöä risti-suoliluunivelten rakenteellisista vaurioista. Potilailla oli aktiivinen tauti, eli määritelmän mukaisesti BASDAI-pisteinä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 sekä potilaan arvioiman selkävivun pisteinä ≥ 4 numeerisella arviointiasteikolla (Numerical Rating Scale, NRS) 0–10 seurala- ja lähtötasokäynnillä tarkasteltuna. Lähtötilanteessa potilailla oli ollut röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireita keskimäärin 9,1 vuoden ajan, ja 29,1 % potilaista sai samanaikaisesti tavanomaista synteettistä tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä. Potilaista 32,9 %:lla oli riittämätön vaste hoitoon tautiprosessiin vaikuttavalla biologisella reumalääkkeellä tai he eivät sietäneet sitä. Potilaat saivat kerran vuorokaudessa joko 15 mg upadasitinibia tai lumelääkettä. Viikolla 52 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirtyivät saamaan upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS40-vasteen (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) viikolla 14. Tutkimukseen kuului pitkäaikainen jatkovaihe, enintään 2 vuotta. Tutkimuksen alussa upadasitinibiryhmään satunnaistetuista potilaista 75 % (117/156) SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) -tutkimuksessa jatkoi hoidolla 2 vuoden ajan.

Kliininen vaste

SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus saavutti ASAS40-vasteen lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 14 (taulukko 10). Hoitoryhmien välillä havaittiin numeerinen ero jokaisella tarkasteluhetkellä viikosta 2 viikkoon 14.

Upadasitinibi 15 mg -hoito sai aikaan paraneman yksittäisissä ASAS-vasteen osa-alueissa (potilaan yleisarvio taudin aktiivisuudesta, selkävivun kokonaisarvio, inflammaatio ja toimintakyky) sekä

muissa sairauden aktiivisuutta kuvaavissa mittareissa (mm. hs-CRP) lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

Upadasitinibi 15 mg -hoidon teho pystyttiin osoittamaan kaikissa alaryhmissä, joita olivat sukupuoli, lähtötilanteen painoindeksi, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireiden kesto, lähtötilanteen hs-CRP, sakroiliitti magneettikuvissa sekä aiempi tautiprosessiin vaikuttavien biologisten reumalääkkeiden käyttö.

Taulukko 10. Kliininen vaste SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) -tutkimuksessa

Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^a		
Viikko 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
Viikko 52	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)^a		
Viikko 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS osittainen remissio, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)		
Viikko 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)		
Viikko 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Muutos lähtötilanteesta ASDAS-CRP:ssä (95 %:n lv)		
Viikko 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS inaktiivinen tauti, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)		
Viikko 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS matala tautiaktiivisuus, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)		
Viikko 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Lyhenteet: ASAS20 (tai ASAS40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society ≥ 20 %:n (tai ≥ 40 %:n) paranema; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; UPA = upadasitinibi ^a ASAS20 (tai ASAS40) -vaste on määritelty ≥ 20 %:n (≥ 40 %:n) paranemana sekä ≥ 1 (≥ 2) yksikön absoluuttisena paranemana lähtötilanteesta (vaihteluväli 0–10) ≥ 3 osa alueessa 4:stä (potilaan yleisarvio, selkäkivun kokonaisarvio, toimintakyky ja inflammatio) ilman pahenemista neljännessä osa-alueessa (paheneminen määriteltynä ≥ 20 %:n ja ≥ 1 yksikön pahenemisena ASAS20:ssä tai > 0 yksikön pahenemisena ASAS40:ssä). ^b multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ upadasitinibi vs. lume ^c multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ upadasitinibi vs. lume ^d nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ upadasitinibi vs lume, ennalta määritellyn multiplisiteetin suhteen kontrolloidun koesekvenssin mukaisesti Binääristen päätetapahtumien osalta tulokset perustuvat NRI-imputointiin (non-responder imputation) yhdessä moni-imputoinnin kanssa. Jatkuvien päätetapahtumien osalta tulokset perustuvat pienimmän neliösumman keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta, ja menetelmässä käytetään sekamallia toistuvien mittausten analyysissä.		

Teho säilyi 2 vuoden ajan arvioituna taulukossa 10 esitettyjen päätetapahtumien perusteella.

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä fyysisen toimintakyvyn paranema lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna BASFI-pisteiden perusteella viikolla 14.

Upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä paraneminen sekä kokonaisselkäkivussa että yöllisessä selkäkivussa lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

Upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä paraneminen terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota mitattiin ASQoL-terveysindeksillä, sekä kokonaisterveydessä, jota mitattiin ASAS-terveysindeksillä, lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

Paranemat BASFI-pisteissä, kokonaisselkäkipussa ja yöllisessä selkäkipussa sekä ASQoL- ja ASAS-terveysindekseissä säilyivät 2 vuoden ajan.

Objektiivinen inflammaation arviointi

Inflammaation merkkejä arvioitiin magneettikuvauksella ja ilmaistiin muutoksena lähtötilanteesta risti-suoliluunivelten SPARCC-pisteissä (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Viikolla 14 havaittiin merkitsevä paranema risti-suoliluunivelten inflammaation merkeissä upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Magneettikuvauksella todettu inflammaation paranema säilyi 2 vuoden ajan.

Selkärankareuma (AS, röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat aktiivista selkärankareumaa. Aktiivinen sairaus määriteltiin BASDAI-pisteinä ≥ 4 ja potilaan arvioiman selkäkipun pisteinä ≥ 4 . Kumpaankin tutkimukseen kuului pitkäaikainen jatkovaihe, enintään 2 vuotta.

SELECT-AXIS 1 oli 14 viikkoa kestänyt lumekontrolloitu tutkimus, jonka 187 selkärankareumapotilasta olivat saaneet riittämättömän vasteen vähintään kahdelle tulehduskipulääkkeelle tai eivät sietäneet niitä tai joilla oli vasta-aihe niille, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet biologisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä. Lähtötilanteessa potilailla oli ollut selkärankareuman oireita keskimäärin 14,4 vuoden ajan, ja noin 16 % potilaista sai samanaikaisesti tavanomaista synteettistä tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä. Potilaat saivat upadasitinibi 15 mg -hoitoa kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Viikolla 14 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat vaihdettiin ryhmään, jossa he saivat upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS40-vasteen (Assessment of SpondyloArthritis international Society) viikolla 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) oli 14 viikon lumekontrolloitu tutkimus 420 selkärankareumapotilaalla, jotka olivat aiemmin saaneet biologisia tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä (77,4 %:lla TNF:n estäjä tai interleukiini-17:n estäjä (IL-17i) ei ollut tehonnut, 30,2 % potilaista ei ollut sietänyt niitä ja 12,9 %:lla oli aiempaa kokemusta kahdesta biologisesta tautiprosessiin vaikuttavasta reumalääkkeestä ilman tehon puutetta). Lähtötilanteessa potilailla oli ollut selkärankareuman oireita keskimäärin 12,8 vuoden ajan, ja noin 31 % potilaista sai samanaikaisesti myös tavanomaista synteettistä tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä. Potilaat saivat kerran vuorokaudessa joko 15 mg upadasitinibia tai lumelääkettä. Viikolla 14 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirtyivät saamaan upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS40-vasteen (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) viikolla 14.

Tutkimuksen alussa upadasitinibiryhmään satunnaistetuista potilaista 72 % (67/93) SELECT-AXIS 1 ja 77 % (163/211) SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksissa jatkoi hoidolla 2 vuoden ajan.

Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus saavutti ASAS40-vasteen lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 14 (taulukko 11). Hoitoryhmien välillä havaittiin SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa viikosta 2 alkaen ja SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa viikosta 4 alkaen numeerinen ero ASAS40-vasteessa.

Upadasitinibi 15 mg -hoito sai aikaan paraneman yksittäisissä ASAS-vasteen osa-alueissa (potilaan yleinen sairauden aktiivisuuden arvio, selkäkipun kokonaisarvio, inflammaatio ja toimintakyky) sekä

muissa sairauden aktiivisuutta kuvaavissa mittareissa (mm. hs-CRP) lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

Upadasitinibi 15 mg -hoidon teho pystyttiin osoittamaan riippumatta arvioiduista alaryhmistä ml. sukupuoli, lähtötilanteen painoindeksi, selkärankareuman oireiden kesto, lähtötilanteen hs-CRP ja aiempi biologisten tautiprosessiin vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö.

Taulukko 11 Kliininen vaste

Tutkimus	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naivi		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg	Lume	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv) ^{a, b}				
Viikko 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv) ^a				
Viikko 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS osittainen remissio, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)				
Viikko 14	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, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)				
Viikko 14	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
Muutos lähtötilanteesta ASDAS-CRP:ssä (95 %:n lv)				
Viikko 14	-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 inaktiivinen tauti, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)				
Viikko 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS matala tautiaktiivisuus, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)				
Viikko 14	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 merkittävä paranema, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)				
Viikko 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^c	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^c

^a ASAS20 (tai ASAS40) -vaste on määritelty ≥ 20 %:n (≥ 40 %:n) paranemana sekä ≥ 1 (≥ 2) yksikön absoluuttisena paranemana lähtötilanteesta (vaihteluväli 0–10) ≥ 3 osa-alueessa 4:stä (potilaan yleinen arvio, selkäkivun kokonaisarvio, toimintakyky ja inflammaatio) ilman pahenemista neljännessä osa-alueessa (määriteltynä ≥ 20 %:n ja ≥ 1 yksikön pahenemisena ASAS20:ssä tai > 0 yksikön pahenemisena ASAS40:ssä).

^b ensisijainen päätetapahtuma

^c upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume

^d upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume

^e vertailu ei multiplisiteetin suhteen kontrolloitu

^f SELECT-AXIS 1 -tutkimuksen post-hoc-analyysi, ei multiplisiteetin suhteen kontrolloitu

Binääristen päätetapahtumien osalta viikon 14 tulokset perustuvat SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa NRI-imputaatioon (non-responder imputation) ja SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa NRI-imputaatioon yhdessä moni-imputoinnin kanssa. Jatkuvien päätetapahtumien osalta viikon 14 tulokset perustuvat pienimmän neliösumman keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta käyttäen sekamallia toistuvien mittausten analyysissä.

Molemmissa tutkimuksissa teho säilyi 2 vuoden ajan arvioituna taulukossa 11 esitettyjen päätetapahtumien perusteella.

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Kummassakin tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä fyysisen toimintakyvyn paranema lumelääkkeeseen verrattuna arvioituna BASFI-pisteiden (Bath

Ankylosing Spondylitis Functional Index) muutoksena lähtötilanteesta viikolla 14. Paranema BASFI-pisteissä säilyi 2 vuoden ajan.

SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä paraneminen sekä kokonaisselkäkivussa että yöllisessä selkäkivussa lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14. Paranevat kokonaisselkäkivussa ja yöllisessä selkäkivussa säilyivät 2 vuoden ajan.

SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä paraneminen terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota mitattiin ASQoL-terveysindeksillä, sekä kokonaisterveydessä, jota mitattiin ASAS-terveysindeksillä, lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14. ASQoL- ja ASAS-terveysindekseillä mitatut paranevat säilyivät 2 vuoden ajan.

Entesiitit

SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli ennestään entesiittejä (n=310), todettiin lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14 entesiittien merkitsevä paraneminen, jota mitattiin muutoksena lähtötason MASES-arvoon (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). Paranevat entesiiteissä säilyi 2 vuoden ajan.

Selkärangan liikkuvuus

SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14 selkärangan liikkuvuudessa merkitsevä paraneminen, jota mitattiin muutoksena lähtötason BASMI-pisteisiin (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Paranevat BASMI-pisteissä säilyi 2 vuoden ajan.

Objektiivinen inflammaation arviointi

Inflammaation merkkejä arvioitiin magneettikuvauksella ja ilmaistiin muutoksena lähtötilanteesta selkärangan SPARCC-pisteissä. Kummassakin tutkimuksessa viikolla 14 havaittiin merkitsevä paranema selkärangan inflammaation merkeissä upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Magneettikuvista todettu paranema inflammaatiossa säilyi 2 vuoden ajan.

Jättisoluarteriitti

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa SELECT-GCA-monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat iältään vähintään 50-vuotiaita ja sairastivat uutena ilmaantunutta tai uusiutunutta jättisoluarteriittia. SELECT-GCA oli 52 viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistuneet 428 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1:1 saamaan kerran vuorokaudessa 15 mg upadasitinibia, 7,5 mg upadasitinibia tai lumelääkettä. Kaikki potilaat saivat perushoitona kortikosteroideja (prednisoni tai prednisoloni). Upadasitiniryhmissä noudatettiin ennalta määritettyä hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta, jolla pyrittiin saavuttamaan taso 0 mg viikkoon 26 mennessä; lumeryhmässä noudatettiin ennalta määritettyä hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta, jolla pyrittiin saavuttamaan taso 0 mg viikkoon 52 mennessä. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission viikolla 52 eli joilla ei ollut jättisoluarteriitin merkkejä tai oireita viikon 12 ja viikon 52 välisenä aikana ja jotka noudattivat tutkimussuunnitelman mukaista hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta. Potilaat, jotka keskeyttivät tutkimushoidon (upadasitinibi tai lumelääke) ennenaikaisesti tai joista ei ollut arviota, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta. Tutkimukseen sisältyi 52 viikon pituinen jatkovaihe eli tutkimuksen kokonaiskesto oli enintään 2 vuotta.

Kliininen vaste

Upadasitinibi 15 mg -hoidolla ja 26 viikkoa kestäneellä asteittain lopetettavalla kortikosteroidihoidolla saavutettiin superioriteetti viikolla 52 pitkäkestoisessa remissiossa ilman kortikosteroidihoitoa verrattuna lumelääkkeeseen ja 52 viikkoa kestäneeseen asteittain lopetettavaan kortikosteroidihoitoon (taulukko 12). Tulokset pitkäkestoisen remission ja pitkäkestoisen täydellisen remission kaikista osaluista viikolla 52 vastasivat yhdistetyistä päätetapahtumista saatuja tuloksia. Vastaavat prosenttiosuudet potilaista kummassakin hoitoryhmässä luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista remissiota viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) joko ennenaikaisen tutkimushoidon keskeyttämisen vuoksi (lumelääke: 19,6 %; upadasitinibi 15 mg: 20,1 %) tai puuttuvan arvion vuoksi (lumelääke: 0,9 %; upadasitinibi 15 mg: 0,5%).

Hoitovaikutukset alaryhmissä (sukupuoli, ikä, etninen tausta, aiempi interleukiini 6:n estäjän käyttö, uutena ilmaantunut tai uusiutunut jättisoluarteriitti, kortikosteroidiannos lähtötilanteessa sekä jättisoluarteriitin esiintyminen polymyalgia rheumatican kanssa tai ilman sitä) vastasivat koko tutkimuspopulaation tuloksia.

Merkitsevästi pienemmällä osalla upadasitinibi 15 mg -hoitoa ja asteittain 26 viikon aikana lopetettavaa kortikosteroidihoitoa saaneista potilaista esiintyi vähintään yksi jättisoluarteriitin pahenemisvaihe viikkoon 52 mennessä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joiden kortikosteroidihoito lopetettiin asteittain 52 viikon aikana. Lisäksi pahenemisvaiheiden riski oli upadasitinibiryhmässä merkitsevästi pienempi kuin lumeryhmässä, kun mittarina oli ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika viikolle 52 asti (taulukko 12).

Taulukko 12 Kliininen vaste SELECT-GCA-tutkimuksessa

Hoitoryhmä	Lume + 52 viikon aikana asteittain lopetettava kortikosteroidihoito N = 112	UPA 15 mg + 26 viikon aikana asteittain lopetettava kortikosteroidihoito N = 209	Hoitoero (95 %:n lv)
Pitkäkestoinen remissio viikolla 52 ^a	29,0 %	46,4 %	17,1 % ^e (6,3; 27,8)
Pitkäkestoinen täydellinen remissio viikolla 52 ^b	16,1 %	37,1 %	20,7 % ^f (11,3; 30,2)
Täydellinen remissio viikolla 52 ^c	19,6 %	50,2 %	30,3 % ^f (20,4; 40,2)
Täydellinen remissio viikolla 24 ^c	36,1 %	57,2 %	20,8 % ^f (9,7; 31,9)
Aika ensimmäiseen GCA:n pahenemisvaiheeseen viikolle 52 asti ^d			0,57 ^{e,g} (0,399; 0,826)
Potilaat, joilla esiintyi vähintään yksi GCA:n pahenemisvaihe viikolle 52 asti ^d	55,6 %	34,3 %	0,47 ^{e,h} (0,29; 0,74)

Lyhenteet: ESR = lasko; GCA = jättisoluarteriitti; hsCRP = herkkä C-reaktiivinen proteiini; lume = lumelääke; UPA = upadasitinibi

^a Pitkäkestoinen remissio määritellään tilanteeksi, jossa potilaalla ei ole GCA:n merkkejä tai oireita viikon 12 ja viikon 52 välisenä aikana ja hän on noudattanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta

^b Pitkäkestoinen täydellinen remissio määritellään tilanteeksi, jossa potilaalla ei ole GCA:n merkkejä tai oireita viikon 12 ja viikon 52 välisenä aikana, hänen ESR-arvonsa on normalisoitunut (tasolle ≤ 30 mm/h; kriteerin voidaan katsoa täyttyvän myös, jos ESR on > 30 mm/h, mutta nousu ei johdu

GCA:sta) viikon 12 ja viikon 52 välisenä aikana ja hänen hsCRP-arvonsa on normalisoitunut tasolle < 1 mg/dl eikä nouse tasolle ≥ 1 mg/dl (kahdella peräkkäisellä käynnillä) viikon 12 ja viikon 52 välisenä aikana, ja hän on noudattanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta

^c Täydellinen remissio määritellään tilanteeksi, jossa potilaalla ei ole GCA:n merkkejä tai oireita, hänen ESR-arvonsa on normalisoitunut (tasolle ≤ 30 mm/h; kriteerin voidaan katsoa täyttyvän myös, jos ESR on > 30 mm/h, mutta nousu ei johdu GCA:sta), hänen hsCRP-arvonsa on normalisoitunut tasolle < 1 mg/dl, ja hän on noudattanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä hoito-ohjelmaa kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta

^d GCA:n pahenemisvaihe määritellään tapahtumaksi, joka merkitsee GCA:n merkkien tai oireiden uusiutumista, tai ESR-mittaustulokseksi > 30 mm/h (GCA:sta johtuva), joka vaatii kortikosteroidiannoksen suurentamista. Pahenemisvaiheen mahdollisuutta harkitaan vain, jos potilas on täyttänyt seuraavat 3 kriteeriä: GCA:n merkit ja oireet eivät ole uusiutuneet, ESR-arvo on normalisoitunut, eikä kortikosteroidiannosta ole suurennettu. Jos potilaasta ei ole arviota, jossa kaikki kolme kriteeriä täyttyvät, hänellä katsotaan olevan GCA:n pahenemisvaihe lähtötilanteessa. Aika ensimmäiseen GCA:n pahenemisvaiheeseen lasketaan ajankohdasta, jolloin potilas täyttää kaikki edellä mainitut kolme kriteeriä. Potilaat, jotka täyttävät kaikki edellä mainitut kolme kriteeriä, mutta joilla ei missään vaiheessa esiinny GCA:n pahenemisvaihetta, sensuroidaan viimeisen arvioinnin ajankohtana

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Riskisuhde (Hazard ratio)

^h Kerroinsuhde (Odds ratio)

Kumulatiivinen kortikosteroidiannos

Potilailla, jotka pysyivät 52 viikkoa seurannassa, kumulatiivinen kortikosteroidialtistus viikolla 52 oli merkitsevästi pienempi upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla, joiden kortikosteroidihoito lopetettiin asteittain 26 viikon aikana, kuin lumehoitoa saaneilla potilailla, joiden kortikosteroidihoito lopetettiin asteittain 52 viikon aikana (mediaanit 1 615 mg vs. 2 882 mg). Kumulatiivisen kortikosteroidiannoksen vertailuun upadasitinibiryhmän ja lumeryhmän välillä vaikuttaa erilaiset ennalta määritetyt hoito-ohjelmat kortikosteroidien asteittaisesta lopettamisesta upadasitinibi- ja lumeryhmässä.

Terveysteen liittyvät hoitotulokset

Uupumusta arvioitiin FACIT-Fatigue-pistearvon perusteella. Upadasitinibi 15 mg -hoitoa ja asteittain 26 viikon aikana lopetettavaa kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla FACIT-Fatigue-pistearvo oli parantunut merkitsevästi enemmän lähtötilanteesta viikolla 52 verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin, joiden kortikosteroidihoito lopetettiin asteittain 52 viikon aikana (4,0; 95 %:n lv: 1,33; 6,76).

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin SF-36-asteikolla. Upadasitinibi 15 mg -hoitoa ja asteittain 26 viikon aikana lopetettavaa kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla SF-36-mittarin fyysisen osion yhteenvetopisteet olivat parantuneet merkitsevästi enemmän lähtötilanteesta viikolla 52 verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin, joiden kortikosteroidihoito lopetettiin asteittain 52 viikon aikana (3,75; 95 %:n lv: 1,39; 6,11).

Atooppinen ihottuma

Kerran vuorokaudessa otettavien upadasitinibi 15 mg ja 30 mg -annosten tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ja AD UP) yhteensä 2 782 potilaalla (vähintään 12-vuotiaita). Upadasitinibia arvioitiin 542 (344 ensisijaisessa analyysissä) nuorella ja 2 240 aikuisella keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavalla potilaalla, joiden vaste paikallislääkitykseen oli riittämätön. Potilaiden oli täytettävä lähtötilanteessa kaikki seuraavista kriteereistä: tutkijan yleisarvion

pistemäärä (vIGA-AD) ≥ 3 atooppisen ihottuman yleisarvioinnissa (punoitus, kovettumat/näppylät ja vetistys/karstaisuus) vaikeusasteikolla 0–4 (pistemäärä suurenee vaikeusasteen myötä), ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavan EASI-mittarin (Eczema Area and Severity Index) pistemäärä ≥ 16 (yhteispistemäärä, jolla arvioidaan punoituksen, turvotuksen/näppylöiden, rikkoutumien ja jäkälöitymisen laajuutta ja vaikeusastetta 4:ssä eri kohdassa kehoa), ihottuma-alueen minimiosuus kehon pinta-alasta ≥ 10 % ja pahinta kutinaa kuvaavan numeerisen arviointiasteikon (Numerical Rating Scale, NRS) viikoittainen keskiarvo ≥ 4 .

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa potilaat saivat 15 mg tai 30 mg upadasitinibia tai vastaavaa lumelääkettä kerran vuorokaudessa 16 viikon ajan. AD UP -tutkimuksessa potilaat saivat myös samanaikaisia paikalliskortikosteroideja. Kaksoissokkoutetun jakson päättymisen jälkeen potilaat, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan upadasitinibia, saivat edelleen samaa annosta viikolle 260 asti. Lumeryhmän potilaat satunnaistettiin uudelleen suhteessa 1:1 saamaan 15 mg tai 30 mg upadasitinibia viikolle 260 asti.

Lähtötilanteen ominaisuudet

Monoterapiatutkimuksissa (MEASURE UP 1 ja 2) 50,0 %:lla potilaista lähtötilanteen vIGA-AD-pistemäärä oli 3 (keskivaikea) ja 50,0 %:lla potilaista 4 (vaikea). Lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 29,3 ja lähtötilanteen keskimääräinen viikoittainen keskiarvo pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla oli 7,3. Tutkimuksessa, jossa potilaat käyttivät samanaikaisia paikalliskortikosteroideja (AD UP), 47,1 %:lla potilaista lähtötilanteen vIGA-AD-pistemäärä oli 3 (keskivaikea) ja 52,9 %:lla potilaista 4 (vaikea). Lähtötilanteen keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 29,7 ja lähtötilanteen keskimääräinen viikoittainen keskiarvo pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla oli 7,2.

Kliininen vaste

Monoterapiatutkimukset (MEASURE UP 1 JA MEASURE UP 2) ja samanaikaisia paikalliskortikosteroideja sisältävä tutkimus (AD UP)

Merkittävästi suurempi osuus upadasitinibia 15 mg tai 30 mg saaneista potilaista saavutti vIGA-AD-pistemäärän 0 tai 1, EASI-75-vasteen tai ≥ 4 pisteen paraneman pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16. Myös iho-oireiden ja kutinan nopea lievittyminen saavutettiin (ks. taulukko 13).

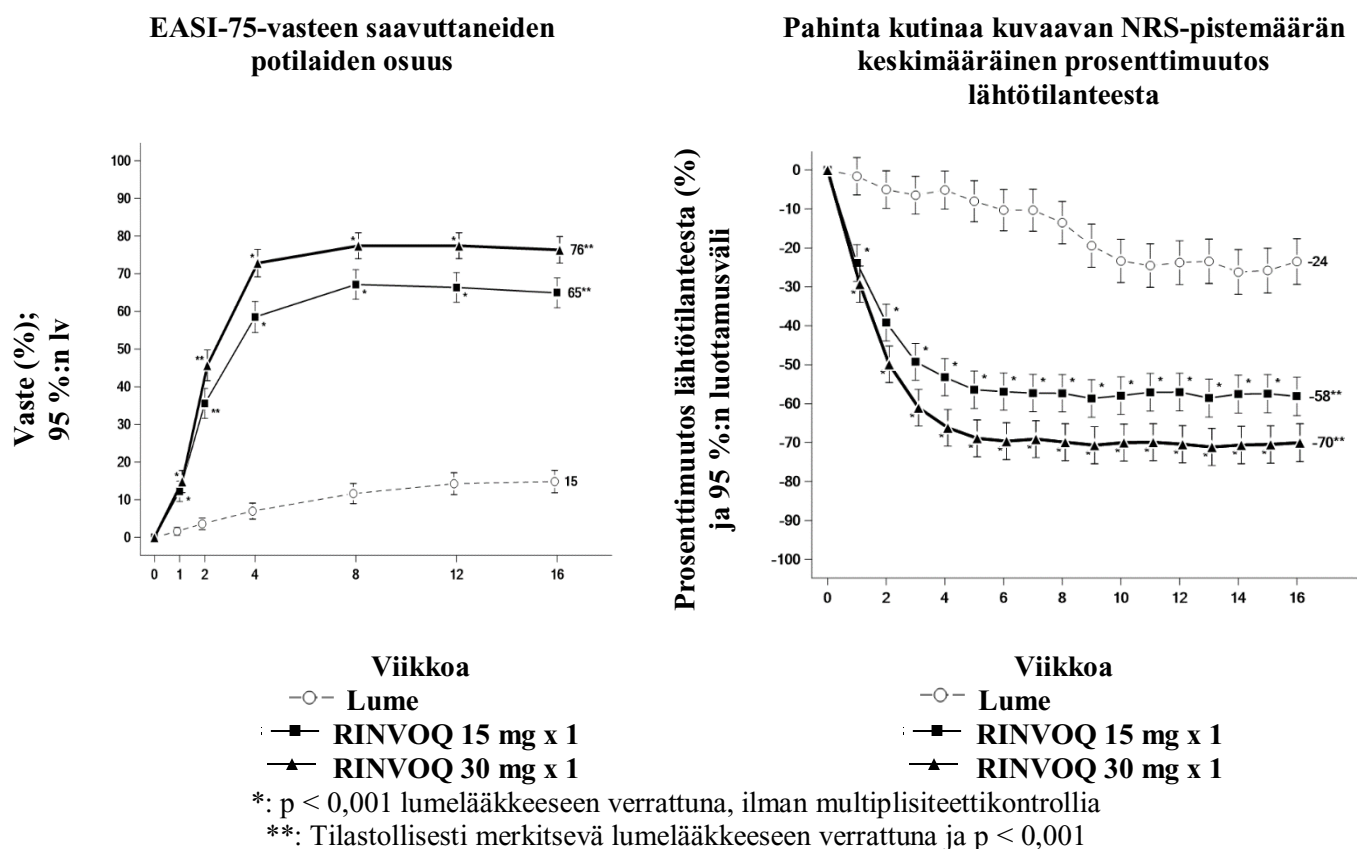
Kuvassa 1 esitetään EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus ja keskimääräinen prosenttimuutos lähtötilanteesta pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla viikkoon 16 mennessä MEASURE UP 1- ja MEASURE UP 2 -tutkimuksissa.

Taulukko 13 Upadasitinibin tehoa koskevat tulokset

Tutkimus	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg	Lume + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Satunnaistettujen tutkittavien määrä	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Viikon 16 päätetapahtumat, vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (rinnakkainen ensisijainen)	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 (rinnakkainen ensisijainen)	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	53 ^d	66 ^d	5	42 ^d	58 ^d	13	43 ^d	63 ^d

	(5,11)	(47,59)	(60,71)	(3,8)	(37,48)	(53,64)	(9,17)	(37,48)	(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)
Pahinta kutinaa kuvaava NRS-asteikko ^c (≥ 4 pisteen paranema)	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)
Alkuvaiheen päätetapahtumat, vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)									
EASI-75 ^a (Viikko 2)	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)
Pahinta kutinaa kuvaava NRS-asteikko (≥ 4 pisteen paranema viikolla 1) ^{e,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)
Lyhenteet: UPA= upadasitinibi (RINVOQ); TCS = paikalliskortikosteroidi Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta. Niiden tutkittavien määrä ja prosenttiosuus, jotka rescue-lääkityksen vuoksi imputoitiin viikolla 16 ei-vasteen saaneiksi EASI-75:n ja vIGA-AD 0/1:n osalta lumelääke-, upadasitinibi 15 mg – ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä, oli 132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %) MEASURE UP 1 -tutkimuksessa, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) MEASURE UP 2 -tutkimuksessa ja 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %) AD UP -tutkimuksessa. ^a Perustuu satunnaistettujen tutkittavien määrään ^b Vasteen saamisen määritelmänä oli vIGA-AD-pistemäärä 0 tai 1 (”oireeton” tai ”lähes oireeton”) ja ≥ 2 pisteen vähenemä järjestysasteikolla 0–4 ^c Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 4) ^d Tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna ja $p < 0,001$ ^e $p < 0,001$ lumelääkkeeseen verrattuna, ilman multiplisiteettikontrollia ^f MEASURE UP 1- ja MEASURE UP 2 -tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä paranema lumelääkkeeseen verrattuna jopa jo 1 päivän kuluttua upadasitinibi 30 mg -hoidon aloittamisesta ja 2 päivän kuluttua upadasitinibi 15 mg -hoidon aloittamisesta									

Kuva 1 EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus ja pahinta kutinaa kuvaavan NRS-pistemäärän keskimääräinen prosenttimuutos lähtötilanteesta MEASURE UP 1- ja MEASURE UP 2 -tutkimuksissa



Hoitovaikutukset alaryhmissä (paino, ikä, sukupuoli, etninen tausta ja aiempi systeeminen immunosuppressanttihoito) vastasivat koko tutkimuspopulaation tuloksia.

Viikon 16 tulokset säilyivät viikolle 52 asti upadasitinibia 15 mg tai 30 mg saaneilla potilailla.

Elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat hoitotulokset

Taulukko 14 Upadasitinibiin liittyvät potilaiden ilmoittamat hoitotulokset viikolla 16

Tutkimus	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Satunnaistettujen tutkittavien määrä	281	281	285	278	276	282
Vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)						
ADerm-SS – ihon kipu (≥ 4 pisteen paranema) ^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 – nukkuminen (≥ 12 pisteen paranema) ^{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)

Ahdistuneisuus HADS-asteikolla < 8 ja masennus HADS-asteikolla < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^c (37,54)	49 ^c (41,57)	11 (6,17)	46 ^c (38,54)	56 ^c (48,64)
---	--------------	----------------------------	----------------------------	--------------	----------------------------	----------------------------

Lyhenteet: UPA = upadasitinibi (RINVOQ); DLQI = terveyteen liittyvä elämänlaatu (Dermatology Life Quality Index); HADS = ahdistuneisuutta ja masennusta kuvaava asteikko (Hospital Anxiety and Depression Scale)
 Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta
 Määritetyt kynnsarvot vastaavat pienintä kliinisesti merkittävää eroa (MCID), jota käytettiin vasteen määrittämiseen.
^a Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden arvioinnin pistemäärä lähtötilanteessa > MCID).
^b ADerm-IS – nukkuminen -mittarilla arvioidaan atooppisesta ihottumasta johtuvia nukahtamisvaikeuksia, univaikutuksia ja yöheräämisiä.
^c Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden DLQI-pistemäärä lähtötilanteessa > 1).
^d Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden ahdistuneisuus HADS-asteikolla ≥ 8 ja masennus HADS-asteikolla ≥ 8 lähtötilanteessa)
^e Tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna ja p < 0,001

Haavainen paksusuolitulehdus

Upadasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa: kahdessa induktiohoitoa koskeneessa identtissä tutkimuksessa, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) ja UC-2 (U-ACCOMPLISH), sekä ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). Lisäksi upadasitinibin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin pitkäkestoisessa UC-4 (U-ACTIVATE) -jatkotutkimuksessa.

Taudin aktiivisuus perustui mukautettuun Mayo-pisteytykseen (aMS, Mayo-pisteytys ilman lääkärin yleisarviota) asteikolla 0–9. Asteikkoon sisältyy kolme alaosiota, jotka kaikki pisteytettiin välillä 0 (normaali) ja 3 (vaikea-asteisin): ulostamistiheysosion pisteet (SFS), peräsuoliverenvuoto-osion pisteet (RBS) ja keskitetyt arvioidun endoskopiaosion pisteet (ES).

Induktiohoitoa koskevat tutkimukset (UC-1 ja UC-2)

Tutkimuksissa UC-1 ja UC-2 yhteensä 988 potilasta (473 ja 515 potilasta) satunnaistettiin saamaan upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä 8 viikon ajan suhteessa 2:1. Nämä potilaat otettiin mukaan tehoanalyysiin. Kaikilla tutkimuksiin otetuilla potilailla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus, joka määriteltiin aMS-pistemääräksi 5–9, jossa ES-pistemäärä oli 2–3. Potilaiden aiempi tavanomainen hoito ja/tai aiempi hoito biologisella lääkkeellä oli epäonnistunut vasteen riittämättömyyden, vasteen menetyksen tai hoidon huonon siedettävyyden takia. Vähintään yhden aiemman biologisen hoidon epäonnistuminen (aiempi biologinen hoito epäonnistunut) todettiin 52 %:lla (246/473) ja vastaavasti 51 %:lla (262/515) potilaista. Aiemman tavanomaisen hoidon epäonnistuminen (ilman aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista) todettiin 48 %:lla (227/473) ja vastaavasti 49 %:lla (253/515) potilaista.

Lähtötilanteessa 39 % tutkimuksen UC-1 potilaista ja 37 % tutkimuksen UC-2 potilaista sai kortikosteroideja: tutkimuksessa UC-1 metotreksaattia sai 1,1 % potilaista ja aminosalisylaatteja 68 % potilaista, ja tutkimuksessa UC-2 metotreksaattia sai 0,6 % potilaista ja aminosalisylaatteja 69 % potilaista. Tutkimuksissa ei sallittu tiopuriinien samanaikaista käyttöä. Taudin aktiivisuus oli keskivaikea (aMS ≥ 5, ≤ 7) 61 %:lla ja 60 %:lla potilaista ja vaikea (aMS > 7) 39 %:lla ja 40 %:lla potilaista.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio aMS-pistemäärän perusteella viikolla 8. Taulukossa 15 esitetään ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat, mukaan lukien

kliininen vaste, limakalvon paraneminen, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen sekä limakalvon syvä paraneminen.

Taulukko 15 Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat täyttäneiden potilaiden osuudet viikolla 8 induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa UC-1 ja UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Päätetapahtuma	Lume N = 154	UPA 45 mg N = 319	Hoitoero (95 %:n lv)	Lume N = 174	UPA 45 mg N = 341	Hoitoero (95 %:n lv)
Kliininen remissio^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Kliininen vaste^b	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Limakalvon paraneminen^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
Limakalvon syvä paraneminen^e	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Lyhenteet: Lume = lumelääke; UPA = upadasitinibi; aMS = mukautettu Mayo-pisteytys, perustuu Mayo-pisteytykseen (ilman lääkärin yleisarviota) asteikolla 0–9. Asteikkoon sisältyy kolme alaosiota, jotka kaikki pisteytettiin välillä 0 (normaali) ja 3 (vaikea-asteisin): ulostamistiheysosion pisteet (SFS), peräsuoliverenvuoto-osion pisteet (RBS) ja keskitetysti arvioidun endoskopiaosion pisteet (ES).

[†]Potilaita, joilla aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, oli tutkimusten UC-1 ja UC-2 lumeryhmissä 78 ja 89 ja upadasitinibi 45 mg -ryhmissä 168 ja 173; potilaita, joilla ei ollut aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista, oli tutkimusten UC-1 ja UC-2 lumeryhmissä 76 ja 85 ja upadasitinibi 45 mg -ryhmissä 151 ja 168.

* $p < 0,001$; mukautettu hoitoero (95 %:n lv)

^aaMS-pisteytyksen mukaan: SFS ≤ 1 eikä lähtöarvoa suurempi, RBS = 0, ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa

^baMS-pisteytyksen mukaan: ≥ 2 pisteen vähenemä ja ≥ 30 % lähtöarvosta sekä RBS-pistemäärän vähenemä ≥ 1 pisteellä lähtöarvosta tai absoluuttinen RBS-pistemäärä ≤ 1 .

^cES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa

^dES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa ja Geboesin pisteet $\leq 3,1$ (neutrofiilien infiltraatio < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta)

^eES = 0, Geboesin pisteet < 2 (ei neutrofiileja kryptissa tai lamina propriaassa, ei eosinofilimäärän nousua, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta)

Taudin aktiivisuus ja oireet

Osittainen mukautettu Mayo-pisteytys (paMS) koostuu SFS- ja RBS-pisteistä. paMS-kriteeristöllä oireenmukaisen vasteen määritelmä on ≥ 1 pisteen vähenemä ja ≥ 30 % lähtöarvosta sekä RBS-pistemäärän vähenemä ≥ 1 pisteellä tai absoluuttinen RBS-pistemäärä ≤ 1 . paMS-kriteerien mukaista tilastollisesti merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna oli nähtävissä jo viikolla 2 (UC-1: 60,1 % vs. 27,3 % ja UC-2: 63,3 % vs. 25,9 %).

Pidennetty induktiohoito

Tutkimuksissa UC-1 ja UC-2 yhteensä 125 potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet kliinistä vastetta saatuaan 8 viikon ajan upadasitinibiä 45 mg kerran vuorokaudessa, siirtyivät 8 viikkoa kestäneeseen avoimeen induktiohoidon pidennysvaiheeseen. Kun kerran vuorokaudessa annettava upadasitinibi 45 mg -hoitoa oli jatkettu vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), 48,3 % potilaista oli saavuttanut aMS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen. Niistä potilaista, jotka saavuttivat hoitovasteen saatuaan upadasitinibiä 45 mg kerran vuorokaudessa 16 viikon ajan, aMS-kriteerien mukainen vaste säilyi 35,7 %:lla upadasitinibiä 15 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona saaneista potilaista ja 19,0 % heistä saavutti aMS-kriteerien mukaisen kliinisen remission viikolla 52, kun taas aMS-kriteerien mukainen vaste säilyi 66,7 %:lla upadasitinibiä 30 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona saaneista potilaista ja 33,3 % heistä saavutti aMS-kriteerien mukaisen kliinisen remission viikolla 52.

Ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (UC-3)

Tutkimuksessa UC-3 tehoanalyysi tehtiin 451 potilaalla, jotka saavuttivat aMS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen saatuaan induktiohoitona upadasitinibiä 45 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Potilaat satunnaistettiin saamaan 15 mg tai 30 mg upadasitinibiä tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa enintään 52 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aMS-kriteerien mukainen kliininen remissio viikolla 52.

Taulukossa 16 esitetään tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat, mukaan lukien kliinisen remission säilyminen, kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa, limakalvon paraneminen, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen sekä limakalvon syvä paraneminen.

Taulukko 16 Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 52 ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa UC-3

	Lume N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Hoitoero 15 mg vs. lume (95 %:n lv)	Hoitoero 30 mg vs. lume (95 %:n lv)
Kliininen remissio^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Kliininen remission säilyminen^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)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa^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)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Limakalvon paraneminen^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Limakalvon syvä paraneminen^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut ⁺	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista ⁺	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Lyhenteet: Lume = lumelääke; UPA = upadasitinibi; aMS = mukautettu Mayo-pisteytys, perustuu Mayo-pisteytykseen (ilman lääkärin yleisarviota) asteikolla 0–9. Asteikkoon sisältyy kolme alaosiota, jotka kaikki pisteytettiin välillä 0 (normaali) ja 3 (vaikea-asteisin): ulostamistiheysosion pisteet (SFS), peräsuoliverenvuoto-osion pisteet (RBS) ja keskitetysti arvioidun endoskopiaosion pisteet (ES)

⁺Potilaita, joiden aiempi biologinen hoito oli epäonnistunut, oli lumeryhmässä 81, upadasitinibia 15 mg saaneessa ryhmässä 71 ja upadasitinibia 30 mg saaneessa ryhmässä 73. Potilaita, joilla ei ollut aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista, oli lumeryhmässä 68, upadasitinibia 15 mg saaneessa ryhmässä 77 ja upadasitinibia 30 mg saaneessa ryhmässä 81.

* p < 0,001; mukautettu hoitoero (95 %:n lv)

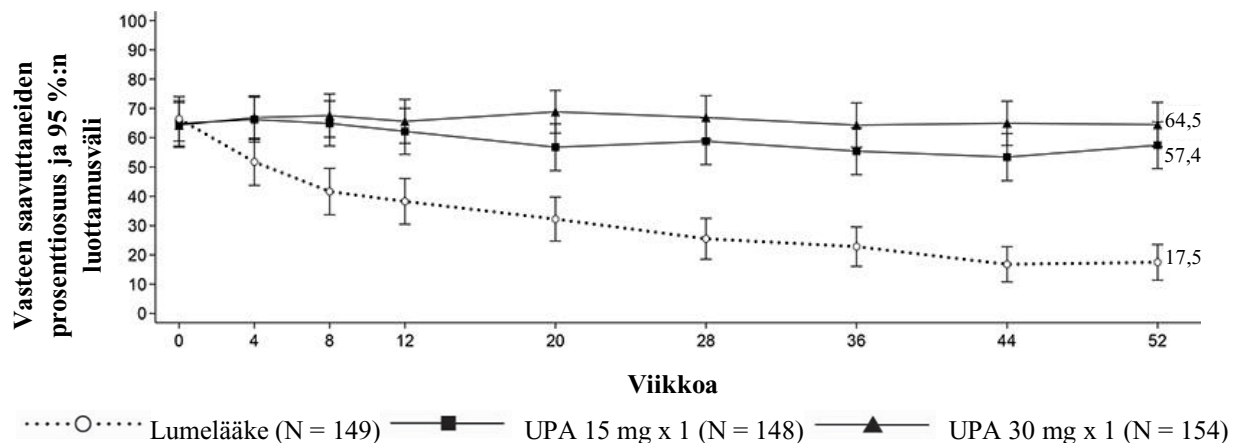
^aaMS-pisteytyksen mukaan: SFS ≤ 1 eikä lähtöarvoa suurempi, RBS = 0, ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa

- ^b aMS-kriteerien mukainen kliininen remissio viikolla 52 niillä potilailla, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission induktiohoidon päättyessä.
- ^c aMS-kriteerien mukainen kliininen remissio viikolla 52 ja ei kortikosteroidihoitoa viikkoa 52 välittömästi edeltävien ≥ 90 vuorokauden aikana niillä potilailla, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission induktiohoidon päättyessä.
- ^d ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa
- ^e ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa ja Geboesin pisteet $\leq 3,1$ (neutrofiilien infiltraatio < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta).
- ^f ES = 0, Geboesin pisteet < 2 (ei neutrofiileja kryptissa tai lamina propria, ei eosinofiilimäärän nousua, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta).

Taudin oireet

paMS-kriteereillä oireenmukaisen remission, joka määriteltiin SFS-pistemääräksi ≤ 1 ja RBS-pistemääräksi 0, saavutti ajan mittaan viikkoon 52 mennessä suurempi osa upadasitinibia 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (kuva 2).

Kuva 2 Osittaisella mukautetulla Mayo-pisteytyksellä oireenmukaisen remission ajan mittaan saavuttaneiden potilaiden osuus ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa UC-3



Endoskooppinen arviointi

Endoskooppinen remissio (limakalvon ulkonäön normalisoituminen endoskopiassa) määriteltiin ES-pistemääräksi 0. Viikolla 8 merkitsevästi suurempi osa upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista oli saavuttanut endoskooppisen remission (UC-1: 13,7 % ja 1,3 %, UC-2: 18,2 % ja 1,7 %). Tutkimuksessa UC-3 merkitsevästi suurempi osuus upadasitinibia 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista saavutti endoskooppisen remission viikolla 52 lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (24,2 % ja 25,9 % vs. 5,6 %). Potilailla, joiden limakalvo oli parantunut induktiohoidon päättyessä, limakalvon paraneminen säilyi viikolla 52 (ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa) merkitsevästi suuremmalla osalla upadasitinibia 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista (61,6 % ja 69,5 % vs. 19,2 %).

Elämänlaatu

Lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna upadasitinibia saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi suurempaa ja kliinisesti merkittävää paranemista terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota mitattiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevan kyselyn (IBDQ) kokonaispisteinä. Paranemista todettiin kaikkien neljän alaosion pisteinä, joita olivat: systeemiset oireet (mukaan lukien väsymys), sosiaalinen toimintakyky, tunne-elämän toimintakyky ja suolisto-oireet (mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispakko). Viikolla 8 IBDQ-kokonaispistemäärän muutokset lähtöarvosta olivat upadasitinibia

45 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 55,3 ja lumelääkettä saaneilla potilailla 21,7 tutkimuksessa UC-1 sekä 52,2 ja 21,1 tutkimuksessa UC-2. Viikolla 52 IBDQ-kokonaispistemäärän muutokset lähtöarvosta olivat 49,2 upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla, 58,9 upadasitinibia 30 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla ja 17,9 lumelääkettä saaneilla potilailla.

Pitkäkestoinen jatkotutkimus (UC-4)

Potilaat, jotka saavuttivat UC-3 -tutkimuksessa aMS-kriteerien mukaisen kliinisen remission 1 vuoden kohdalla, saivat jatkaa samalla annoksella jatkotutkimuksessa (UC-4). UC-4 -tutkimuksen alkaessa 96 potilasta upadasitinibi 15 mg -ryhmässä ja 146 potilasta upadasitinibi 30 mg -ryhmässä oli kliinisessä remissiossa sekä vastaavasti 49 potilasta ja 82 potilasta endoskooppisessa remissiossa. Tämä populaatio on osittain, mutta ei täysin, päällekkäinen ylläolevassa taulukossa esitetyn populaation kanssa. Taulukko kuvaa niiden potilaiden osuutta, jotka saavuttivat päätetapahtumat viikolla 52 ylläpitohoitoa koskevassa UC-3 -tutkimuksessa. Potilaista, jotka saavuttivat remission UC-3 -tutkimuksessa aMS-kriteereiden mukaan 1 vuoden kohdalla ja joista oli saatavilla tiedot 96 viikon ajalta, 55/70 (78,6 %) upadasitinibi 15 mg -ryhmässä ja 75/89 (84,3 %) upadasitinibi 30 mg -ryhmässä säilytti kliinisen remission ja vastaavasti 22/34 (64,7 %) ja 40/54 (74,1 %) säilytti endoskooppisen remission 96 viikon jatkohoidon jälkeen.

Potilailla, jotka osallistuivat jatkotutkimukseen oltuaan mukana UC-3 -tutkimuksen loppuun (1 vuosi) ja joista oli saatavilla tiedot 96 viikon ajalta, paranemat IBDQ-kokonaispisteissä ja IBDQ-alaosoiden pisteissä säilyivät viikolle 96 asti UC-4 -tutkimuksessa.

Upadasitinibin turvallisuusprofiili pitkäaikaishoidossa oli yhdenmukainen lumekontrolloidun jakson turvallisuusprofiilin kanssa.

Crohnin tauti

Upadasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa: kahdessa induktiohoitoa koskeneessa tutkimuksessa, CD-1 (U-EXCEED) ja CD-2 (U-EXCEL), ja niiden jälkeen 52 viikon ylläpitohoitoa koskeneessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa CD-3 (U-ENDURE). Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat kliininen remissio ja endoskooppinen vaste CD-1- ja CD-2-tutkimuksissa viikolla 12 ja CD-3-tutkimuksessa viikolla 52.

Tutkimuksiin otetut potilaat olivat 18–75-vuotiaita, ja heillä oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (CD), jonka määritelmä oli keskimääräinen päivittäinen erittäin pehmeiden tai nestemäisten ulosteiden ulostamistiheys (SF) ≥ 4 ja/tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipupisteet (APS) ≥ 2 ja Crohnin taudin keskitetysti tarkistetut yksinkertaiset endoskooppiset pisteet (SES-CD) ≥ 6 tai ≥ 4 , mikäli kyseessä oli ainoastaan ileumin alueella esiintyvä tauti ilman ahtaumia. Potilaat, joilla oli oireellisia suolen ahtaumia, suljettiin pois Crohnin taudin tutkimuksista.

Induktiohoitoa koskevat tutkimukset (CD-1 ja CD-2)

Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 yhteensä 1 021 potilasta (495 ja 526 potilasta) satunnaistettiin saamaan upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä 12 viikon ajan suhteessa 2:1.

Tutkimuksessa CD-1 kaikki potilaat olivat saaneet riittämättömän vasteen vähintään yhdelle biologiselle hoidolle tai eivät sietäneet sitä (aiempi biologinen hoito epäonnistunut). Näistä potilaista 61 % (301/495) oli saanut riittämättömän vasteen vähintään kahdelle biologiselle hoidolle tai eivät sietäneet niitä.

Tutkimuksessa CD-2 45 % (239/526) potilaista oli saanut riittämättömän vasteen vähintään yhdelle biologiselle hoidolle tai eivät sietäneet sitä (aiempi biologinen hoito epäonnistunut) ja 55 % (287/526) potilaista oli saanut riittämättömän vasteen tavanomaisille hoidoille tai ei sietänyt niitä, mutta näin ei ollut tapahtunut biologiselle hoidolle (ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista).

Lähtötilanteessa tutkimuksessa CD-1 34 % ja tutkimuksessa CD-2 36 % potilaista sai kortikosteroideja, tutkimuksessa CD-1 7 % ja tutkimuksessa CD-2 3 % potilaista sai immunomodulaattoreita ja tutkimuksessa CD-1 15 % ja tutkimuksessa CD-2 25 % potilaista sai aminosalisylaatteja.

Kummassakin tutkimuksessa kortikosteroideja lähtötilanteessa saaneilla potilailla aloitettiin kortikosteroidien purkamisohjelma viikolla 4.

Kumpikin tutkimus sisälsi 12 viikon jatkohoitojakson upadasitinibilla 30 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka saivat upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa ja jotka eivät saavuttaneet SF-/APS-kriteerien mukaista kliinistä vastetta (keskimääräinen päivittäinen erittäin pehmeiden tai nestemäisten ulosteiden ulostamistiheys (SF) vähentynyt ≥ 30 % ja/tai keskimääräiset päivittäiset vatsakipupisteet (APS) vähentyneet ≥ 30 % eikä kumpikaan lähtöarvoa suurempi) viikolla 12.

Taudin kliininen aktiivisuus ja oireet

Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli kliinisen remission lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12 (taulukko 17). Hoito tehosi nopeasti, ja teho saavutettiin jo viikolla 2 (taulukko 17).

Kummassakin tutkimuksessa upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneet potilaat kokivat uupumuksen lievittyneen merkitsevästi enemmän lähtötilanteesta lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12 FACIT-F-pisteillä mitattuna.

Endoskooppinen arviointi

Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli endoskooppisen vasteen lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12 (taulukko 17). Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 suurempi osuus upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista (14 % ja 19 % vastaavasti) saavutti SES-CD-pisteet 0–2 lumelääkettä saaneisiin verrattuna (0 % ja 5 % vastaavasti).

Taulukko 17 Ensisijaiset ja muut tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa CD-1 ja CD-2

Tutkimus	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	Lume N = 171	UPA 45 mg N = 324	Hoitoero (95 %:n lv)	Lume N = 176	UPA 45 mg N = 350	Hoitoero (95 %:n lv)
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat viikolla 12						
Kliininen remissio^a	14 %	40 %	26 % (19, 33)*	22 %	51 %	29 % (21, 36)*
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22, 44)
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14, 37)
Endoskooppinen vaste^b	4 %	35 %	31 % (25, 37)*	13 %	46 %	33 % (26, 40)*
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19, 39)
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25, 46)

Muut päätetapahtumat viikolla 12						
CDAI:n mukainen kliininen remissio^c	21 %	39 %	18 % (10, 26)*	29 %	49 %	21 % (13, 29)*
Kliininen vaste (CR-100)^d	27 %	51 %	23 % (14, 31)*	37 %	57 %	20 % (11, 28)*
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa^{a,e}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19, 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22, 44)*
Endoskooppinen remissio^f	2 %	19 %	17 % (12, 22)*	7 %	29 %	22 % (16, 28)*
Limakalvon paraneminen^g	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13, 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14, 25)***
Alkuvaiheen päätetapahtumat						
Kliininen remissio viikolla 4^a	9 %	32 %	23 % (17, 30)*	15 %	36 %	21 % (14, 28)*
CR-100 viikolla 2^d	12 %	33 %	21 % (14, 28)*	20 %	32 %	12 % (4, 19)**

Lyhenteet: Lume = lumelääke, UPA = upadasitinibi
 * p < 0,001, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)
 ** p < 0,01, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)
 *** nimellinen p-arvo < 0,001 UPA vs. lume, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)
^a Keskimääräinen päivittäinen SF-luku ≤ 2,8 ja keskimääräiset päivittäiset APS-pisteet ≤ 1,0 eikä kumpikaan lähtöarvoa suurempi
^b SES-CD:n vähenemä > 50 % induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta (tai mikäli potilaan SES-CD:n lähtöarvo oli 4 induktiohoitoa koskevassa tutkimuksessa, vähintään 2 pisteen vähenemä induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta)
^c CDAI < 150
^d CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä lähtötilanteesta
^e Steroidia lähtötilanteessa käytävillä potilailla steroidin lopettaminen ja kliinisen remission saavuttaminen
^f SES-CD ≤ 4 ja vähintään 2 pisteen vähenemä lähtötilanteesta, eivätkä missään alaosiossa pisteet olleet > 1 yksittäisen muuttujan suhteen
^g SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteet 0 potilailla, joiden SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteiden lähtöarvo oli ≥ 1

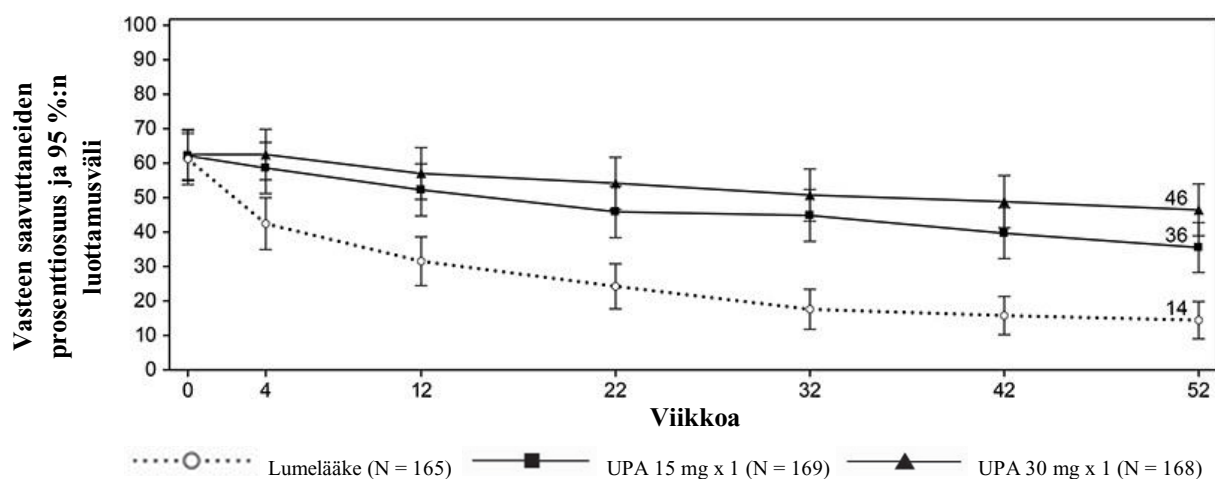
Ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (CD-3)

Tutkimuksessa CD-3 tehoanalyysi tehtiin 502 potilaalla, jotka saavuttivat SF-/APS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen saatuaan induktiohoitona upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Potilaat satunnaistettiin uudelleen saamaan ylläpitohoitona 15 mg tai 30 mg upadasitinibia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 52 viikon ajan.

Taudin kliininen aktiivisuus ja oireet

Upadasitinibi 15 mg- tai 30 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli kliinisen remission lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 52 (kuva 3, taulukko 18).

Kuva 3 Kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa CD-3



Potilaat, jotka saivat 30 mg upadasitinibia, kokivat uupumuksen lievittyneen merkitsevästi enemmän lähtötilanteesta FACIT-F-pisteillä mitattuna viikolla 52 verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Taulukko 18 Ensisijaiset ja muut tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa CD-3

Hoitoryhmä	Lume ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Hoitoeero 15 mg vs. lume (95 %:n lv)	Hoitoeero 30 mg vs. lume (95 %:n lv)
Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat					
Kliininen remissio^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14, 30)*	32 % (23, 40)*
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14, 33)	34 % (24, 44)
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9, 33)	26 % (5, 47)
Endoskooppinen vaste^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14, 28)*	34 % (26, 41)*
Aiempi biologinen hoito epäonnistunut	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11, 27)	35 % (26, 44)
Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3, 41)	26 % (7, 45)
Muut päätetapahtumat					
CDAI:n mukainen kliininen remissio^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15, 32)*	33 % (24, 42)*
Kliininen vaste (CR-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18, 36)*	36 % (28, 45)*
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13, 30)*	30 % (21, 39)*
Kliinisen remission säilyminen^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20, 44)*	40 % (28, 52)*
Endoskooppinen remissio^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8, 21)*	24 % (16, 31)*

Limakalvon paraneminen^h	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4, 16) ^{***}	21 % (14, 27) ^{***}
Syvä remissio^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4, 16) ^{**}	18 % (11, 25) [*]

Lyhenteet: Lume = lumelääke, UPA = upadasitinibi

⁺ Lumelääkeryhmä koostui potilaista, jotka saavuttivat SF-/APS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen upadasitinibi 45 mg -hoidolla induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lopussa ja jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ylläpito-hoidon alussa

^{*} p < 0,001, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)

^{**} p < 0,01, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)

^{***} nimellinen p-arvo < 0,001 UPA vs. lume, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)

^a Keskimääräinen päivittäinen SF-luku ≤ 2,8 ja keskimääräiset päivittäiset APS-pisteet ≤ 1,0 eikä kumpikaan lähtöarvoa suurempi

^b SES-CD:n vähenemä > 50 % induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta (tai mikäli potilaan SES-CD:n lähtöarvo oli 4 induktiohoitoa koskevassa tutkimuksessa, vähintään 2 pisteen vähenemä induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta)

^c CDAI < 150

^d CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä lähtötilanteesta

^e Ilman kortikosteroidihoitoa 90 päivän ajan ennen viikkoa 52 ja kliinisen remission saavuttaminen. Induktiohoidon lähtötilanteessa kortikosteroidihoitoa saaneiden potilaiden osajoukossa 38 % (N = 63) upadasitinibi 15 mg -ryhmässä, 38 % (N = 63) upadasitinibi 30 mg -ryhmässä ja 5 % (N = 61) lumelääkeryhmässä oli ilman kortikosteroidihoitoa 90 päivän ajan ennen viikkoa 52 ja saavutti kliinisen remission

^f Määritellään kliinisen remission saavuttamiseksi viikolla 52 potilailla, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission ylläpitohoitoa koskevaan tutkimukseen siirtyessään

^g SES-CD ≤ 4 ja vähintään 2 pisteen vähenemä lähtötilanteesta, alaosioiden pisteet eivät olleet > 1 minkään yksittäisen muuttujan suhteen

^h SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteet 0 potilailla, joiden SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteiden lähtöarvo oli ≥ 1

ⁱ Kliininen remissio ja endoskooppinen remissio

Potilaat, jotka eivät saavuttaneet SF-/APS-kriteerien mukaista kliinistä vastetta upadasitinibin induktiohoidolla viikolla 12 CD-1- ja CD-2-tutkimuksissa (122 potilasta), saivat upadasitinibia 30 mg kerran vuorokaudessa toiset 12 viikkoa. Näistä potilaista 53 % saavutti kliinisen vasteen viikolla 24. Jatkohoitoon vastanneista ja upadasitinibi 30 mg -ylläpitohoitoa saaneista potilaista 25 % saavutti kliinisen remission ja 22 % saavutti endoskooppisen vasteen viikolla 52.

Endoskooppinen arviointi

Tutkimuksessa CD-3 merkitsevästi suurempi osuus upadasitinibi 15 mg- tai 30 mg -hoitoa saaneista potilaista saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli endoskooppisen vasteen viikolla 52 lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (taulukko 18). Taulukossa 18 kuvattujen endoskooppisten päätetapahtumien lisäksi suurempi osuus upadasitinibi 15 mg- tai 30 mg -hoitoa saaneista potilaista (11 % ja 21 % vastaavasti) saavutti SES-CD-pisteet 0–2 viikolla 52 lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (3 %) verrattuna. Suurempi osuus upadasitinibi 15 mg- tai 30 mg -hoitoa saaneista potilaista (17 % ja 25 % vastaavasti), jotka käyttivät steroidia lähtötilanteessa, saavutti endoskooppisen remission ilman kortikosteroidihoitoa viikolla 52 lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (3 %) verrattuna.

Suoliston ulkopuolisten oireiden häviäminen

Suoliston ulkopuolisten oireiden häviäminen havaittiin suuremmalla osuudella upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneista potilaista (25 %) ja merkitsevästi suuremmalla osuudella upadasitinibi 30 mg -hoitoa saaneista potilaista (36 %) viikolla 52 lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (15 %) verrattuna.

Pelastushoito (Rescue treatment)

Tutkimuksessa CD-3 potilaat, joilla ylläpitohoito ei ollut tuottanut riittävää vastetta tai joilla vaste oli menetetty, soveltuivat saamaan upadasitinibi 30 mg -pelastushoitoa. Upadasitinibi 15 mg -ryhmään satunnaistetuista ja upadasitinibi 30 mg -pelastushoitoa vähintään 12 viikon ajan saaneista potilaista 84 % (76/90) saavutti SF-/APS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen ja 48 % (43/90) saavutti kliinisen remission 12 viikon kuluttua pelastushoidon aloittamisesta.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset

Lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna upadasitinibia saaneet potilaat saavuttivat suuremman paranemisen terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota mitattiin Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) -kyselyn kokonaispisteinä. Paranemista todettiin kaikkien neljän alaosion pisteissä, joita olivat: systeemiset oireet (mukaan lukien väsymys), suolisto-oireet (mukaan lukien vatsakipu ja ulostamispakko), sosiaalinen toimintakyky ja tunne-elämän toimintakyky. Viikolla 12 IBDQ-kokonaispistemäärän muutokset lähtöarvosta olivat upadasitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 46,0 ja lumelääkettä saaneilla potilailla 21,6 tutkimuksessa CD-1 sekä 46,3 ja 24,4 tutkimuksessa CD-2. Viikolla 52 IBDQ-kokonaispistemäärän muutokset lähtöarvosta olivat 59,3 upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla, 64,5 upadasitinibia 30 mg kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla ja 46,4 lumelääkettä saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Kolmeen maailmanlaajuiseen vaiheen 3 tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 542 iältään 12–17-vuotiaasta, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavaa nuorta, joista 344 arvioitiin ensisijaista analyysia varten. Ensisijaisessa analyysissä nuoret satunnaistettiin saamaan joko 15 mg (N = 114) tai 30 mg (N = 114) upadasitinibia tai vastaavaa lumelääkettä (N = 116) monoterapiana tai yhdessä paikalliskortikosteroidien kanssa. Teho oli yhdenmukainen nuorilla ja aikuisilla. Nuorten turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin aikuisten, ja joidenkin haittatapahtumien, mukaan lukien neutropenian ja vyöruusun, esiintyvyyden lisääntyminen oli annosriippuvaista. Neutropenian esiintyvyys oli kummallakin annoksella hieman suurempaa nuorilla kuin aikuisilla. Vyöruusun esiintyvyys kummallakin annoksella oli aikuisilla suurempi kuin esiintyvyys nuorilla.

Taulukko 19 Upadasitinibin tehoa koskevat tulokset nuorilla viikolla 16

Tutkimus	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Hoitoryhmä	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg	Lume	UPA 15 mg	UPA 30 mg	Lume + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Satunnaistettujen nuorten tutkittavien määrä	40	42	42	36	33	35	40	39	37
Vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n iv)									
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)
Pahinta kutinaa kuvaava NRS- asteikko ^c (≥ 4 pisteen paranema)	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)

Lyhenteet: UPA= upadasitinibi (RINVOQ); TCS = paikalliskortikosteroidi
Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta.

^a Perustuu satunnaistettujen tutkittavien määrään

^b Vasteen saamisen määritelmänä vIGA-AD-pistemäärä 0 tai 1 ("oireeton" tai "lähes oireeton") ja ≥ 2 pisteen vähenemä järjestysasteikolla 0–4.

^c Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 4).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset RINVOQ-valmisteen käytöstä kroonisen idiopaattisen artriitin (mukaan lukien nivelreuma, nivelpsoriaasi, spondylartriitti ja lastenreuma), atooppisen ihottuman, haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Upadasitinibipitoisuus plasmassa on terapeuttisella annosalueella suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 4 vrk kuluessa, ja kumulaatio on minimaalista toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen annosten jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta otettu depotmuotoinen upadasitinibi imeytyy siten, että $T_{\max}$ -ajan mediaani on 2–4 tuntia. Upadasitinibin anto samanaikaisesti runsasrasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti upadasitinibialtistukseen (AUC suureni 29 % ja $C_{\max}$ 39–60 %). Kliinisissä tutkimuksissa upadasitinibia annettiin aterioista riippumatta (ks. kohta 4.2). *In vitro* upadasitinibi on P-gp- ja BCRP-effluksikuljettajien substraatti.

Jakautuminen

Upadasitinibi sitoutuu plasman proteiineihin 52-prosenttisesti. Upadasitinibi jakautuu yhtä lailla plasmaan ja verisolukomponentteihin, kuten veri–plasmasuhde 1,0 ilmaisee.

Metabolia

Upadasitinibin metabolia välittyy CYP3A4:n kautta, ja CYP2D6 saattaa osallistua metaboliaan vähäisessä määrin. Upadasitinibikanta-aineen katsotaan vastaavan farmakologisesta aktiivisuudesta. Ihmisillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä upadasitinibia, muuttumaton upadasitinibi vastasi 79 %:sta plasman kokonaisradioaktiivisuudesta, kun taas päämetaboliitti (mono-oksidation ja sen jälkeisen glukuronidation tulos) vastasi 13 %:sta plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Upadasitinibilla ei ole tunnistettu aktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Kun [^{14}C]-merkittyä välittömästi vapautuvaa upadasitinibiliuosta annettiin kerta-annoksena, upadasitinibi erittyi lähinnä muuttumattomana kanta-aineena virtsaan (24 %) ja ulosteeseen (38 %). Noin 34 % upadasitinibiannoksesta erittyi metaboliitteina. Upadasitinibin terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo vaihteli 9–14 tunnin välillä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Upadasitinibin AUC suureni lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 60–89 ml/min/1,73 m²) sairastavilla 18 %, keskivaikeaa vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 30–59 ml/min/1,73 m²) sairastavilla 33 % ja vaikeaa

vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastavilla 44 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Upadasitinibin C_{max} oli normaalin munuaistoiminnan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä samaa luokkaa. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kliinisesti oleellisesti upadasitinibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievällä (Child–Pugh-luokka A) ja keskivaikkealla (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta upadasitinibialtistukseen. Upadasitinibin AUC-arvo oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 28 % suurempi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 24 % suurempi kuin normaalissa maksatoiminnassa. Upadasitinibin C_{max}-arvo pysyi muuttumattomana lievässä maksan vajaatoiminnassa, ja keskivaikkeassa maksan vajaatoiminnassa se suureni 43 % verrattuna normaaliin maksatoimintaan. Upadasitinibia ei ole tutkittu vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Upadasitinibin farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu nivelreumaa, nivelpsoriaasia, aksiaalista spondylartriittia, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Upadasitinibin farmakokinetiikka ja vakaan tilan pitoisuudet ovat samaa luokkaa atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla nuorilla. 30 kg – < 40 kg painavien nuorten annostus määritettiin populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla. Altistusta koskevia kliinisiä tietoja ei ole saatavilla alle 40 kg painaville nuorille.

Upadasitinibin farmakokinetiikkaa atooppista ihottumaa sairastavien pediatristen potilaiden (< 12-vuotiaiden) hoidossa ei ole osoitettu.

Potilaiden ominaisuudet

Iällä, sukupuolella, painolla, rodulla ja etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta upadasitinibialtistukseen. Upadasitinibin farmakokinetiikka oli yhdenmukainen nivelreumaa, nivelpsoriaasia, aksiaalista spondylartriittia, jättisoluarteriittia, atooppista ihottumaa, haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Upadasitinibi ei ollut karsinogeeninen Sprague-Dawley-rotilla toteutetussa 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa Sprague-Dawley-urosrotille koitui noin 4-kertainen ja Sprague-Dawley-naarasrotille noin 10-kertainen altistus (AUC-arvon perusteella) kliiniseen 15 mg annokseen nähden ja Sprague-Dawley-urosrotille noin 2-kertainen ja naarasrotille noin 5-kertainen altistus kliiniseen 30 mg annokseen nähden sekä Sprague-Dawley-urosrotille noin 1,7-kertainen ja naarasrotille noin 4-kertainen altistus kliiniseen 45 mg annokseen nähden. Upadasitinibi ei ollut karsinogeeninen 26 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic -transgeenisilla hiirillä.

Upadasitinibi ei ollut mutageeninen eikä genotoksinen perustuen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tuloksiin, joissa tarkkailtiin geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia.

Upadasitinibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen altistuksilla, jotka olivat enintään 17-kertaisia urosrotilla ja 34-kertaisia naarasrotilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (maximum recommended human dose, MRHD) 45 mg nähden AUC-arvojen perusteella hedelmällisyyttä ja alkioiden varhaiskehitystä koskeneessa tutkimuksessa. Tässä

hedelmällisyystutkimuksessa esiintyneen sikiöiden resorptioiden annosriippuvaisen lisääntymisen ja implantaation jälkeisten alkiokuolemien katsottiin rotalla liittyvän upadasitinibin kehitykseen kohdistuviin/teratogeenisiin vaikutuksiin. Haittavaikutuksia ei havaittu kliinisen altistuksen alittavilla altistuksilla (AUC-arvojen perusteella). Implantaation jälkeisiä alkiokuolemia havaittiin 9-kertaisilla altistuksilla ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen 45 mg nähden (AUC-arvojen perusteella).

Eläimillä tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa upadasitinibi oli teratogeeninen sekä rotalla että kanilla. Upadasitinibi lisäsi rotilla luuston epämuodostumia altistuksilla, jotka olivat 1,6-kertaisia, 0,8-kertaisia ja 0,6-kertaisia suhteessa (AUC-pohjaiseen) kliiniseen altistukseen 15 mg, 30 mg ja 45 mg (MRHD) annoksilla. Kaneilla kardiovaskulaaristen epämuodostumien ilmaantuvuuden lisääntymistä havaittiin 15-, 7,6- ja 6-kertaisilla altistuksilla suhteessa kliiniseen altistukseen 15 mg, 30 mg ja 45 mg (MRHD) annoksilla (AUC-arvojen perusteella).

Kun upadasitinibia annettiin imettäville rotille, upadasitinibin pitoisuudet maidossa ajan myötä seurasivat yleensä ottaen plasman pitoisuuksia, ja altistus maidossa oli noin 30 kertaa suurempi verrattuna emon plasmaan. Noin 97 % maidon upadasitinibiperäisestä materiaalista oli kantamolekyyliä upadasitinibia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Mannitoli
Viinihappo
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172) (vain 15 mg vahvuus)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 45 mg vahvuus)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

RINVOQ 15 mg depottabletit

Depottabletit läpipainopakkauksessa: 2 vuotta
Depottabletit purkissa: 3 vuotta

RINVOQ 30 mg depottabletit

Depottabletit läpipainopakkauksessa: 2 vuotta
Depottabletit purkissa: 3 vuotta

RINVOQ 45 mg depottabletit

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa tai tablettipurkissa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

RINVOQ 15 mg depottabletit

Polyvinyylikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni/alumiini-kalenteriläpipainopakkaukset, joissa on 28 tai 98 depottablettia tai monipakkaukset, joissa on 84 depottablettia (3 kpl 28 depottabletin pakkauksia).

HDPE-purkit, joissa on kuivausainetta ja polypropeenikorkki, koteloissa, joissa on 30 depottablettia. Pakkauskoko: 1 tablettipurkki (30 depottablettia) tai 3 tablettipurkkia (90 depottablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

RINVOQ 30 mg depottabletit

Polyvinyylikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni/alumiini-kalenteriläpipainopakkaukset, joissa on 28 tai 98 depottablettia.

HDPE-purkit, joissa on kuivausainetta ja polypropeenikorkki, koteloissa, joissa on 30 depottablettia. Pakkauskoko: 1 tablettipurkki (30 depottablettia) tai 3 tablettipurkkia (90 depottablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

RINVOQ 45 mg depottabletit

Polyvinyylikloridi/polyeteeni/polyklooritrifluorieteeni/alumiini-kalenteriläpipainopakkaukset, joissa on 28 depottablettia.

HDPE-purkit, joissa on kuivausainetta ja polypropeenikorkki, koteloissa, joissa on 28 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Ja

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
ALANKOMAAT

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen RINVOQ-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan (MAH) on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Ohjelman tarkoituksena on edistää terveydenhuoltohenkilöstön ja potilaiden tietämystä vakavien infektioiden ja opportunisti-infektioiden kuten tuberkuloosin, vyöruusun, sikiöepämuodostumien (raskauteen liittyvä riski), merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, laskimotromboembolian sekä maligniteetin riskeistä ja riskien hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa RINVOQ on markkinoilla, kaikki oletettavasti RINVOQ-valmistetta määräävät, luovuttavat tai käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/heistä huolehtivat henkilöt saavat seuraavanlaisen koulutuspaketin tai heillä on seuraavanlainen koulutuspaketti käytettävissään:

Lääkärien koulutusmateriaaliin on sisällyttävä:

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Yleistason esittely siitä, että terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattu materiaali sisältää tärkeää tietoa potilaskeskustelujen tueksi upadasitinibia määrättäessä. Esitteessä on myös oltava tietoa toimenpiteistä, joilla potilaan riskiä altistua upadasitinibin keskeisille turvallisuusongelmille pienennetään.
- Tiedot käyttöaiheesta ja annostuksesta sen selventämiseksi, kenelle upadasitinibia voidaan määrätä.
- Käyttö 65 vuotta täyttäneillä potilailla
 - Tiedot, joissa korostetaan näiden potilaiden riskejä ja 15 mg:n annoksen käyttöä.
- Terveydenhuoltohenkilöstölle tarkoitettua tekstiä siitä, että potilaita on tiedotettava potilaskortin tärkeydestä
- *Vakavien infektioiden ja opportunisti-infektioiden riski, mukaan lukien tuberkuloosi*
 - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta infektioriskistä
 - Tietoa vakavien infektioiden suurentuneesta riskistä 65 vuotta täyttäneillä potilailla
 - Yksityiskohtaista tietoa infektioriskin pienentämisestä tietyin kliinisin toimenpitein (upadasitinibihoidon aloitusvaiheessa noudatettavat laboratorioarvot, tuberkuloosiseulonta, potilaiden rokottaminen paikallisten suositusten mukaisesti sekä upadasitinibihoidon tauottaminen, jos infektio kehittyy)
 - Tietoa siitä, että potilaiden aktiivinen tuberkuloosi on vasta-aihe ja että tuberkuloosilääkitystä on harkittava potilaille, joilla on piilevä tuberkuloosi
 - Kehotus välttää eläviä rokotteita (esim. Zostavax) ennen upadasitinibihoitoa ja hoidon aikana
 - Yksityiskohtaista potilaille tarkoitettua neuvontaa tarkkailtavista oireista/löydöksistä, jotta potilaat hakeutuvat tarvittaessa viipymättä hoitoon.
- *Vyöruusun riski*
 - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta vyöruusuriskistä
 - Yksityiskohtaista potilaille tarkoitettua neuvontaa tarkkailtavista oireista/löydöksistä, jotta potilaat hakeutuvat tarvittaessa viipymättä hoitoon.
- *Sikiöepämuodostumien riski*
 - Tietoa upadasitinibin teratogeenisuudesta eläimillä
 - Yksityiskohtaista tietoa raskaudenaikaisen altistuksen riskin pienentämisestä naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, perustuen seuraavaan: upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana; naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää tehokasta ehkäisyä sekä hoidon aikana että vielä 4 viikon ajan viimeisen upadasitinibiannoksen jälkeen; sekä kehotus ilmoittaa välittömästi terveydenhuoltohenkilöstölle, jos potilas epäilee raskautta tai raskaus varmistuu.
- *Merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien riski*
 - Jos potilaalla on suuri merkittävän sydän- ja verisuonitapahtuman riski, upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole (esimerkkejä siitä, kenellä riski voi olla suuri).
 - Tietoa upadasitinibihoidon aikaisesta hyperlipidemiariskistä

- Yksityiskohtaista tietoa lipidiarvojen seurannasta ja kohonneiden lipidiarvojen hoidosta kliinisten suositusten mukaisesti
- *Laskimotromboembolian riski*
 - Esimerkkejä riskitekijöistä, jotka voivat suurentaa tromboembolisen laskimotapahtuman riskiä, ja potilaista, joilla upadasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta.
 - Varovaisuuden noudattaminen suuren riskin potilailla upadasitinibihoidon aikana.
 - Tieto siitä, että potilaiden tila on arvioitava uudelleen säännöllisesti tromboembolisten laskimotapahtumien riskin muutosten varalta.
 - Tietoa siitä, että jos syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia kehittyy, upadasitinibihoito on keskeytettävä, tilanne arvioitava ja laskimotromboembolia hoidettava asianmukaisesti
- *Maligniteetin riski*
 - Jos potilaalla on suuri maligniteetin riski, upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole (esimerkkejä siitä, kenellä riski voi olla suuri).
 - Muistutus potilaiden säännöllisten ihotutkimusten tarpeesta.
- *Ruoansulatuskanavan perforaation riski*
 - Upadasitinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ruoansulatuskanavan perforaation riski (esimerkkejä siitä, kenellä voi olla riski).
 - Muistutus siitä, että jos potilailla ilmenee uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, ne on arvioitava viipymättä divertikuliitin tai ruoansulatuskanavan perforaation tunnistamiseksi varhaisessa vaiheessa.

Tietoa upadasitinibin käytöstä keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoidossa

30 mg:n upadasitinibiannos atooppisen ihottuman hoidossa

- Tietoa vakavien infektioiden ja vyöruusun annosriippuvaisesta lisääntymisestä upadasitinibin käytön yhteydessä
- Tietoa ei-melanoottisten ihosyöpien ja maligniteettien annosriippuvaisesta lisääntymisestä
- Tietoa annosriippuvaisesta plasman lipidiarvojen suurenemasta upadasitinibin käytön yhteydessä
- Tieto siitä, että 30 mg:n annosta ei suositella tietyille potilasryhmille (potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja potilaille, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4:n estäjiä)
- Painotus, että hoitoon on käytettävä pienintä tehokasta upadasitinibiannosta.

Upadasitinibin käyttö vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoidossa

- Muistutus siitä, että eläviä rokotteita (esim. vesirokko-, MPR- tai BCG-rokotteita) voidaan harkita nuorille paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Tieto siitä, että näitä rokotteita ei saa antaa juuri ennen upadasitinibihoitoa tai upadasitinibihoidon aikana
- Tieto siitä, että nuoria on muistutettava upadasitinibihoidon mahdollisesta riskistä raskaudelle ja tehokkaan ehkäisyn asianmukaisesta käytöstä
- Tieto siitä, että jos nuorella potilaalla ei ole kuukautisia, nuorelle potilaalle tai tämän huoltajalle on kerrottava, että heidän on ilmoitettava, kun kuukautiset alkavat.

Tietoa upadasitinibin käytöstä keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen tai Crohnin taudin hoidossa

- Muistutus siitä, että induktio- ja ylläpitoannokset on tarkistettava valmistetiedoista.
- Tietoa vakavien infektioiden ja vyöruusun annosriippuvaisesta lisääntymisestä upadasitinibin käytön yhteydessä.
- Tietoa ei-melanoottisten ihosyöpien ja maligniteettien annosriippuvaisesta lisääntymisestä.
- Muistutus tiettyjen potilasryhmien (potilaiden, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ja potilaiden, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta) induktio- ja ylläpitoannoksista.
- Painotus, että ylläpitohoitoon on käytettävä pienintä tehokasta upadasitinibiannosta.

Ohjeet haittatapahtumien ilmoittamiseen sisällytetään oppaaseen.

Ohjeet digitaalisen terveydenhuoltohenkilöstölle suunnatun materiaalin käyttämisestä sisällytetään oppaaseen tarvittaessa.

Potilaan tietopaketissa on oltava:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti

- **Potilaskortissa** on oltava seuraavat keskeiset tiedot:
 - Upadasitinibin määräjän yhteystiedot
 - Kehotus, että potilaan on syytä pitää potilaskorttia aina mukanaan ja näyttää se hoitoonsa osallistuvalla terveydenhuoltohenkilöstölle (muille kuin upadasitinibin määräjille, esim. päivystyspoliklinikan henkilöstölle)
 - Kuvaus tarkkailtavista infektioiden oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännäyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen:
 - Potilaille ja terveydenhuoltohenkilöstölle suunnattua tekstiä riskeistä, joita liittyy elävien rokotusten antamiseen upadasitinibihoidon aikana. Esimerkkejä elävistä rokotteista annetaan
 - Kehotus, että potilaan on kerrottava terveydenhuoltohenkilöstölle, jos hänellä on ollut tuberkuloosi tai hän on altistunut tuberkuloosille.
 - Tiettyjen riskien kuvaus tiedoksi potilaalle ja hoitoon osallistuvalla terveydenhuoltohenkilöstölle, mukaan lukien:
 - sydänsairauksien riski:
 - Kuvaus tarkkailtavista sydänsairauksien oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännäyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen.
 - Muistutus raskauden ehkäisyn käyttämisestä sekä siitä, että upadasitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja että potilaan on kerrottava terveydenhuoltohenkilöstölle upadasitinibihoidon aikana alkavasta raskaudesta.
 - Kuvaus tarkkailtavista syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännäyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen.
 - Muistutus syövän riskistä. Ihosyöpää koskeva muistutus, jotta potilas muistaa ilmoittaa lääkärille, jos hän havaitsee uusia ihomuutoksia.
 - Suolen puhkeaman riski – kuvaus oireista/löydöksistä, joita havaitessaan potilaan on käännäyttävä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Läpipainopakkauksen pahvikotelo (yksittäinen pahvikotelo)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihiydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (mukana blue box -tekstit)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 84 depottablettia (kolme 28 depottabletin pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Välipakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (ei blue box -tekstejä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia.
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä rikkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 tabletin ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

98 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**49 tabletin sisäpakkaus (98 tabletin pakkaukselle)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihiydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkin pahvikotelo (30 ja 90 tabletin pakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

Tärkeää avata

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie (logona)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Läpipainopakkauksen pahvikotelo (yksittäinen pahvikotelo)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**98 tabletin ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

98 depottablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**49 tabletin sisäpakkaus (98 tabletin pakkaukselle)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 depottablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1404/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinvoq 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkin pahvikotelo (30 ja 90 tabletin pakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

Tärkeää avata

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie (logona)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Läpipainopakkauksen/tablettipurkin pahvikotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 45 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta www.rinvoq.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rinqo 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 45 mg depottabletit
upadasitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tablettipurkin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 45 mg depottabletit
upadasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa. Nieltävä kokonaisena.

Kuivausainetta ei saa niellä.

Tärkeää avata

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä tablettipurkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie (logona)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

RINVOQ 15 mg depottabletit

RINVOQ 30 mg depottabletit

RINVOQ 45 mg depottabletit

upadasitinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä RINVOQ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RINVOQ-valmistetta
3. Miten RINVOQ-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RINVOQ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä RINVOQ on ja mihin sitä käytetään

RINVOQ-valmisteen vaikuttava aine on upadasitinibi, joka kuuluu Janus-kinaasin estäjien lääkeryhmään. RINVOQ vähentää tulehdusta estämällä erään entsyymin, ns. Janus-kinaasin, toimintaa elimistössä seuraavissa sairauksissa:

- nivelreuma
- nivelpsoriaasi
- aksiaalinen spondylartriitti
 - röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
 - selkärankareuma (AS, röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)
- jättisoluartriitti
- atooppinen ihottuma
- haavainen paksusuolitulehdus
- Crohnin tauti

Nivelreuma

RINVOQ-valmistetta käytetään nivelreumaa sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelreuma on sairaus, johon liittyy nivelten tulehdusreaktio. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle saatetaan ensin antaa muita lääkkeitä, joista yksi on tavallisesti metotreksaatti. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan RINVOQ-valmistetta joko ainoana hoitona tai yhdessä metotreksaatin kanssa nivelreuman hoitoon.

RINVOQ voi vähentää nivelten kipua, jäykkyyttä ja turvotusta, lievittää väsymystä ja hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

Nivelpsoriaasi

RINVOQ-valmistetta käytetään nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelpsoriaasi on sairaus, joka aiheuttaa nivelten tulehdusreaktion ja psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi,

sinulle saatetaan ensin antaa muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan RINVOQ-valmistetta joko ainoana hoitona tai yhdessä metotreksaatin kanssa nivelpsoriaasin hoitoon.

RINVOQ voi vähentää kipua, jäykkyyttä ja turvotusta nivelissä ja niiden ympärillä, kipua ja jäykkyyttä selkärangassa, psoriaasi-ihottumaa ja väsymystä, ja se voi hidastaa nivelten luu- ja rustovaurioiden kehittymistä. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

Aksiaalinen spondylartriitti (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja selkärankareuma)

RINVOQ-valmistetta käytetään aksiaalista spondylartriittia sairastavien aikuisten hoitoon. Aksiaalinen spondylartriitti on sairaus, joka ensisijaisesti aiheuttaa tulehdusta selkärangassa. Jos sinulla on aktiivinen aksiaalinen spondylartriitti, sinulle saatetaan ensin antaa muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan RINVOQ-valmistetta aksiaalisen spondylartriitin hoitoon.

RINVOQ voi vähentää selkäkipua, jäykkyyttä ja tulehdusta selkärangassa. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua.

Jättisoluarteriitti

RINVOQ-valmistetta käytetään jättisoluarteriittia sairastavien aikuisten hoitoon. Jättisoluarteriitti on sairaus, joka aiheuttaa verisuonitulehdusta yleensä pään, kaulan ja käsivarsien keskikokoisissa ja suurissa valtimoissa.

RINVOQ voi vähentää jättisoluarteriitin merkkejä ja oireita, joita voivat olla esimerkiksi päänsärky, päänahan arkuus, leukakipu ja väsymys. Tämä voi helpottaa tavanomaisista päivittäistoimista suoriutumista ja parantaa siten elämänlaatua. Jättisoluarteriittia hoidetaan usein steroideiksi kutsutuilla lääkkeillä. Ne ovat yleensä tehokkaita, mutta suurina annoksina tai pitkäaikaisessa käytössä niillä voi olla haittavaikutuksia. Steroidiannoksen pienentäminen voi myös laukaista jättisoluarteriitin pahenemisvaiheen. Kun RINVOQ lisätään hoitoon, steroideja voidaan käyttää lyhyemmän aikaa ja jättisoluarteriitti pysyy silti hallinnassa.

Atooppinen ihottuma

RINVOQ-valmistetta käytetään keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavien aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoitoon. RINVOQ-valmistetta voidaan käyttää iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

RINVOQ voi lievittää ihosairauttasi ja vähentää kutinaa ja pahenemisvaiheita. RINVOQ voi lievittää kipua, ahdistuneisuus- ja masentuneisuusoireita, joita atooppista ihottumaa sairastavilla saattaa olla. RINVOQ voi myös lievittää unihäiriöitä ja parantaa yleistä elämänlaatua.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on paksusuolen tulehdussairaus. RINVOQ-valmistetta käytetään haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien aikuisten hoitoon, kun aiemmalla hoidolla ei ole saavutettu riittävää vastetta tai potilas ei ole sietänyt sitä.

RINVOQ voi vähentää sairauden merkkejä ja oireita, joita voivat olla esimerkiksi veriset ulosteet, vatsakipu ja äkillinen ja usein toistuva ulostamistarve. Lääkkeen vaikutukset voivat mahdollistaa normaalin arjen ja vähentää väsymystä.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen sairaus, joka voi ilmetä missä tahansa ruoansulatuskanavan osassa, mutta joka ilmenee yleisimmin suolistossa. RINVOQ-valmistetta käytetään Crohnin tautia sairastavien aikuisten hoitoon, kun aiemmalla hoidolla ei ole saavutettu riittävää vastetta tai potilas ei ole sietänyt sitä.

RINVOQ voi vähentää sairauden merkkejä ja oireita, joita voivat olla esimerkiksi äkillinen ja usein toistuva ulostamistarve, vatsakipu ja suoliston limakalvon tulehdus. Lääkkeen vaikutukset voivat mahdollistaa normaalin arjen ja vähentää väsymystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RINVOQ-valmistetta

Älä ota RINVOQ-valmistetta

- jos olet allerginen upadasiinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio (kuten keuhkokuume tai ihon bakteeri-infektio)
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi
- jos sinulla on vaikeita maksavaivoja
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus, imetys ja ehkäisy).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen RINVOQ-hoitoa ja hoidon aikana seuraavissa tapauksissa:

- jos sinulla on infektio tai jos sairastat infektoita usein. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu oireita, kuten kuumetta, haavaumia, tavallista voimakkaampaa väsymystä tai hammasvaivoja. Nämä voivat olla infektion merkkejä. RINVOQ voi heikentää elimistön kykyä torjua infektoita, pahentaa aiempia infektoita tai altistaa uusille infektoille. Jos sinulla on diabetes tai olet täyttänyt 65 vuotta, sinulla voi olla suurentunut infektioriski.
- jos sinulla on tuberkuloosi tai jos olet ollut lähikontaktissa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa. Lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin varalta ennen RINVOQ-hoidon aloittamista, ja testi voidaan toistaa hoidon aikana.
- jos sinulla on ollut vyöruusu, sillä RINVOQ voi edistää sen uusiutumista. Kerro lääkärille, jos sinulla on kivuliasta, rakkulaista ihottumaa, sillä tämä voi olla vyöruusun merkki.
- jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B tai C
- jos sinut on äskettäin rokotettu tai sinut on tarkoitus rokottaa. Elävien rokotteiden antamista ei näet suositella RINVOQ-hoidon aikana.
- jos sinulla on tai on ollut syöpä, tupakoit tai olet tupakoinut aiemmin. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko RINVOQ sopiva lääke sinulle.
- RINVOQ-valmistetta käyttäneillä on havaittu ei-melanoomatyyppejä ihosyöpiä. Lääkäri saattaa suositella säännöllisiä ihotutkimuksia RINVOQ-hoidon aikana. Jos hoidon aikana tai hoidon jälkeen ilmaantuu uusia ihomuutoksia tai aiemmin kehittyneiden muutosten ulkonäkö muuttuu, ilmoita asiasta lääkärille.
- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko RINVOQ sopiva lääke sinulle.
- jos maksasi ei toimi kunnolla
- jos sinulla on ollut aiemmin veritulppa jalan laskimossa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) tai veritulpan riski on suurentunut (esim. jos sinulle on tehty äskettäin suuri leikkaus, jos käytät hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa tai jos sinulla tai lähisukulaisellasi todetaan veren hyytymishäiriö). Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko RINVOQ sopiva lääke sinulle. Kerro lääkärillesi, jos sinulle ilmaantuu äkillistä hengenahdistusta tai hengitysvaikeutta, rintakipua tai yläselkkipua, jalan tai käden turvotusta, jalan kipua tai aritusta tai jalan tai käden punoitusta tai värimuutosta, sillä nämä voivat olla laskimoveritulpan merkkejä.
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on selittämätöntä vatsakipua, sinulla on tai on ollut divertikuliitti (kivulias tulehdus suoliston limakalvon pienissä pullistumisissa), haavaumia vatsassa tai suolistossa tai jos käytät ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä
- jos näet toistuvasti tabletin tai tabletinpalasia ulosteessasi.

Jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

- oireet, jotka voivat johtua allergisesta reaktiosta, kuten ihottuma (nokkosihottuma), hengitysvaikeus tai huulten, kielen tai nielun turvotus. Osalla RINVOQ-valmisteen käyttäjistä on esiintynyt vakavia allergisia reaktioita. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista RINVOQ-hoidon aikana, lopeta RINVOQ-valmisteen otto ja hakeudu välittömästi päivystykseen.
- voimakas vatsakipu, johon liittyy erityisesti kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.

Verikokeet

Ennen RINVOQ-hoidon aloittamista tai hoidon aikana on tehtävä verikokeita. Tarkoituksena on tutkia, onko veressä liian vähän punasoluja (anemia), liian vähän valkosoluja (neutropenia tai lymfopenia), suurentuneet rasva-arvot (kolesteroli) tai suurentuneet maksaentsyymiarvot. Tutkimusten tarkoituksena on tarkistaa, ettei RINVOQ-hoito aiheuta ongelmia.

Iäkkäät

Infektioita esiintyy useammin 65 vuotta täyttäneillä potilailla. Kerro heti lääkärille, jos havaitset infektion oireita tai löydöksiä.

65 vuotta täyttäneillä infektioiden, sydänvaivojen (myös sydänkohtauksen) ja tiettyntyyppisten syöpien riski voi olla suurentunut. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko RINVOQ sopiva lääke sinulle.

Lapset ja nuoret

RINVOQ-valmistetta ei suositella käytettäväksi atooppista ihottumaa sairastavien alle 12-vuotiaiden lasten tai alle 30 kg painavien nuorten hoitoon, sillä valmistetta ei ole tutkittu näillä potilailla.

RINVOQ-valmistetta ei suositella käytettäväksi nivelreumaa, nivelpsoriaasia, aksiaalista spondylartriittia (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja selkärankareuma), haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja RINVOQ

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat näet heikentää RINVOQ-valmisteen tehoa tai suurentaa haittavaikutusten riskiä. On hyvin tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- tietyt sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli)
- bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten klaritromysiini)
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten ketokonatsoli)
- tuberkuloosilääkkeet (kuten rifampisiini)
- epilepsialääkkeet (kuten fenytoiini)
- immuunijärjestelmää heikentävät lääkkeet (kuten atsatiopriini, 6-merkaptopuriini, siklosporiini ja takrolimuusi)
- lääkkeet, jotka voivat lisätä ruoansulatuskanavan puhkeaman tai divertikuliitin riskiä, kuten ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (käytetään yleensä lihasten tai nivelten kivuliaiden ja/tai tulehduksellisten tilojen hoitoon) ja/tai opioidit (käytetään kovan kivun hoitoon) ja/tai kortikosteroidit (käytetään yleensä tulehduksellisten tilojen hoitoon)
- diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet tai jos sinulla on diabetes. Lääkäri voi päättää pienentää diabeteslääkeannostasi upadasitinibihoidon ajaksi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen RINVOQ-valmisteen ottamista.

Raskaus, imetys ja ehkäisy

Raskaus

RINVOQ-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Jos imetät tai aiot imettää, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä. RINVOQ-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö se maitoon. Päättää lääkärin kanssa, valitsetko imetyksen vai RINVOQ-hoidon. Vain toinen on mahdollinen.

Raskauden ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä RINVOQ-hoidon aikana ja vielä vähintään 4 viikon ajan viimeisen RINVOQ-annoksen jälkeen. Jos tulet raskaaksi kyseisenä aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Jos lapsellasi on ensimmäiset kuukautiset RINVOQ-hoidon aikana, ilmoita siitä lääkärille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla esiintyy heitehuimausta tai pyörittävää tunnetta (kiertohuimaus) RINVOQ-hoidon aikana, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin huimaus loppuu.

3. Miten RINVOQ-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Nivelreuman, nivelpsoriaasin, aksiaalisen spondylartriitin (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja selkärankareuma) tai jättisoluarteriitin hoito

Suositteltu annos on yksi 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Atooppisen ihottuman hoito

Aikuiset (18–64-vuotiaat):

Suositteltu annos on 15 mg tai 30 mg lääkärin määräyksen mukaan yhtenä tablettina kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää annostasi sen mukaan, millaisen hoitovasteen saat lääkkeelle.

Nuoret (12–17-vuotiaat), jotka painavat vähintään 30 kg:

Suositteltu annos on yksi 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa suurentaa annostasi yhteen 30 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa sen mukaan, millaisen hoitovasteen saat lääkkeelle.

Iäkkäät:

Jos olet täyttänyt 65 vuotta, suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoito

Suositteltu annos on yksi 45 mg tabletti kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa 45 mg aloitusannoksella vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa). Tämän jälkeen pitkäkestoista hoitoa jatketaan ottamalla yksi 15 mg tabletti tai yksi 30 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää annostasi hoitovasteen mukaan.

Iäkkäät:

Jos olet täyttänyt 65 vuotta, suositeltu annos on pitkäkestoisessa hoidossa 15 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi pienentää annostasi, jos sinulla on munuaisongelmia tai jos sinulle on määrätty tiettyjä muita lääkkeitä.

Crohnin taudin hoito

Suositteltu annos on yksi 45 mg tabletti kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Tämän jälkeen pitkäkestoista hoitoa jatketaan ottamalla yksi 15 mg tabletti tai yksi 30 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää annostasi hoitovasteen mukaan.

Läkkäät:

Jos olet täyttänyt 65 vuotta, suositeltu annos on pitkäkestoisessa hoidossa 15 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi pienentää annostasi, jos sinulla on munuaisongelmia tai jos sinulle on määrätty tiettyjä muita lääkkeitä.

Lääkkeen ottaminen

- Tabletti niellään kokonaisena veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata, pureskella eikä pilkkoa ennen nielemistä, sillä se voi muuttaa elimistöön päätyvän lääkeaineen määrää.
- Jotta lääkkeenotto on helpompi muistaa, RINVOQ kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.
- Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- **Kuivausainetta ei saa niellä.**
- Vältä RINVOQ-hoidon aikana ruokia tai juomia, joissa on greippiä, sillä ne voivat suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä lääkeaineen määrää elimistössäsi.

Jos otat enemmän RINVOQ-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän RINVOQ-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin. Sinulla voi esiintyä kohdassa 4 lueteltuja haittavaikutuksia.

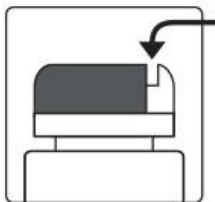
Jos unohdat ottaa RINVOQ-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat.
- Jos annos unohtuu koko päiväksi, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraavana päivänä yksi annos tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

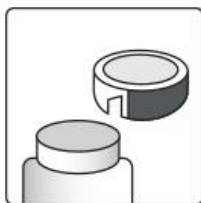
Jos lopetat RINVOQ-valmisteen käytön

Älä lopeta RINVOQ-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Tablettipurkin avaaminen



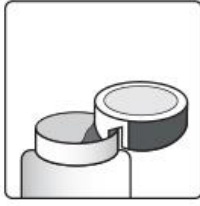
Folion leikkuuterä – tablettipurkin korkissa



1. Folion puhkaiseminen

1a. Poista tablettipurkin korkki: paina korkkia ja käännä sitä vastapäivään pitäen sitä painettuna.

1b. Käännä korkki ylösalaisin ja aseta leikkuuterä foliosinetin reunan viereen.



2. Tee folioon reikä painamalla ja vedä leikkuuterää folion reunojen myötäisesti, jotta saat folion leikattua kokonaan.



3. Kun olet ottanut tabletin, pane korkki takaisin ja sulje purkki.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on oireita seuraavista:

- infektio kuten vyöruusu eli kivulias rakkulainen ihottuma – yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- keuhkotulehdus (keuhkokuume), joka voi aiheuttaa hengenahdistusta, kuumetta ja limaista yskää – yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- veren infektio (”verenmyrkytys” eli sepsis) – melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
- allerginen reaktio (puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, huulten, kielen tai nielun turvotus, nokkosihottuma) – melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- nielu- ja nenäinfektiot
- akne

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- ei-melanoomatyypinen ihosyöpä
- yskä
- kuume
- yskänrokko (huuliherpes)
- pahoinvointi
- kreatiinikinaasiarvojen suureneminen (todetaan verikokeessa)
- matalat veren valkosoluarvot (todetaan verikokeessa)
- kolesteroliarvojen suureneminen (tiettyjen rasvojen pitoisuuden suureneminen veressä), mikä todetaan verikokeessa
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, mikä todetaan verikokeessa (maksavaivojen merkki)
- painonnousu
- karvatuppitulehdus (turvotus)

- influenssa
- anemia
- vatsakipu
- uupumus (epätavallinen väsymys ja heikkous)
- päänsärky (päänsärky oli hyvin yleinen haittavaikutus jättisoluarteriitissa)
- nokkosihottuma
- virtsatietulehdus
- ihottuma
- pyörittävä tunne (kiertohuimaus)
- heitehuimaus
- keuhkojen infektio (bronkiitti)
- jalkaterien ja käsien turvotus (perifeerinen edeema)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- sammas (valkoiset läiskät suussa)
- triglyseridiarvojen suureneminen (tiettyjen rasvojen pitoisuuden suureneminen veressä), mikä todetaan verikokeessa
- divertikuliitti eli umpipussitulehdus (kivulias tulehdus suoliston limakalvon pienissä pullistumissa)
- ruoansulatuskanavan puhkeama

Muita haittavaikutuksia nuorilla, joilla on atooppinen ihottuma

Yleinen

- syylät (papilloomaviruksen aiheuttama ihomuutos)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. RINVOQ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa **etiketissä** ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa **tai tablettipurkissa, korkki tiiviisti suljettuna**. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä RINVOQ sisältää

Vaikuttava aine on upadasitinibi.

RINVOQ 15 mg depottabletit

- Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia määrän, joka vastaa 15 mg upadasitinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, viinihappo, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

RINVOQ 30 mg depottabletit

- Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia määrän, joka vastaa 30 mg upadasitinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, viinihappo, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

RINVOQ 45 mg depottabletit

- Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia määrän, joka vastaa 45 mg upadasitinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, viinihappo, hypromelloosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

RINVOQ 15 mg depottabletit

RINVOQ 15 mg depottabletit ovat violetteja, pitkänomaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joissa toisella puolella painatus ”a15”.

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

RINVOQ on saatavilla pakkauksissa, joissa on 28 tai 98 depottablettia, sekä monipakkauksissa, joissa on yhteensä 84 depottablettia (3 koteloa, joissa kussakin 28 depottablettia).

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

RINVOQ on saatavilla tablettipurkeissa, joissa on kuivausainetta ja jotka sisältävät 30 depottablettia; kussakin pakkauksessa on 1 tablettipurkki (30 tabletin pakkaus) tai 3 tablettipurkkia (90 tabletin pakkaus).

RINVOQ 30 mg depottabletit

RINVOQ 30 mg depottabletit ovat punaisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joissa toisella puolella painatus ”a30”.

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

RINVOQ on saatavilla pakkauksissa, joissa on 28 tai 98 depottablettia.

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

RINVOQ on saatavilla tablettipurkeissa, joissa on kuivausainetta ja jotka sisältävät 30 depottablettia; kussakin pakkauksessa on 1 tablettipurkki (30 tabletin pakkaus) tai 3 tablettipurkkia (90 tabletin pakkaus).

RINVOQ 45 mg depottabletit

RINVOQ 45 mg depottabletit ovat keltaisia tai kirjavan keltaisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joissa toisella puolella painatus ”a45”.

Tabletit toimitetaan läpipainopakkausissa tai tablettipurkeissa.

RINVOQ on saatavilla pakkauksissa, joissa on 28 depottablettia.
Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

RINVOQ on saatavilla tablettipurkeissa, joissa on kuivausainetta ja jotka sisältävät 28 depottablettia; kussakin pakkauksessa on 1 tablettipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Nederland

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Voit myös hakea yksityiskohtaista, ajantasaista tietoa tästä valmisteesta skannaamalla älypuhelimella
alla olevan ja koteloon merkityn QR-koodin. Sama tieto on saatavilla myös verkko-osoitteessa:
www.rinvoq.eu.

QR-koodi lisää

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoitusmuodossa>, <isotekstisenä> tai <audiomuodossa>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.