

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
RINVOQ 30 mg retard tabletta
RINVOQ 45 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

RINVOQ 15 mg retard tabletta

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

RINVOQ 45 mg retard tabletta

45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

RINVOQ 15 mg retard tabletta

Lila színű, 14 × 8 mm méretű, hosszúkás, mindkét oldalán domború, retard tabletta, egyik oldalán „a15” mélynyomású jelzéssel.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

Piros színű, 14 × 8 mm méretű, hosszúkás, mindkét oldalán domború, retard tabletta, egyik oldalán „a30” mélynyomású jelzéssel.

RINVOQ 45 mg retard tabletta

Sárga–foltos sárga színű, 14 × 8 mm méretű, hosszúkás, mindkét oldalán domború, retard tabletta, egyik oldalán „a45” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A RINVOQ a közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik egy vagy több betegségmódosító reumaellenes gyógyszerre (DMARD) nem reagáltak megfelelően, vagy a kezelést nem tolerálták. A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Arthritis psoriatica

A RINVOQ aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik egy vagy több betegségmódosító reumaellenes gyógyszerre (DMARD) nem reagáltak megfelelően, vagy a kezelést nem tolerálták. A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Axiális spondyloarthritis

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axSpA)

A RINVOQ aktív nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, amely az emelkedett C-reaktív protein (CRP-) szintből és/vagy mágneses rezonancia (MR) képalkotó vizsgálattal látszik, és akik nem reagáltak megfelelően a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID).

Spondylitis ankylopoetica (AS, radiológailag igazolt axiális spondyloarthritis)

A RINVOQ aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Óriássejtes arteritis

A RINVOQ óriássejtes arteritis kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

Atópiás dermatitis

A RINVOQ a közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Colitis ulcerosa

A RINVOQ közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre nem megfelelően reagáltak, akiknél megszűnt a terápiás válasz, vagy akik a kezelést nem tolerálták.

Crohn-betegség

A RINVOQ közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre nem reagáltak megfelelően, akiknél megszűnt a terápiás válasz, vagy akik a kezelést nem tolerálták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az upadacitinib-kezelést az upadacitinib javallatainak diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis

Az upadacitinib javasolt dózisa 15 mg, naponta egyszer.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál az axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél 16 hetes kezelés után nem mutatkozik klinikai válasz. A kezdetben részleges terápiás választ mutató betegek egy részénél a kezelés folytatása esetén a 16. hetet követően is mutatkozhat javulás.

Óriássejtes arteritis

Az upadacitinib javasolt dózisa 15 mg naponta egyszer, kortikoszteroid fokozatosan csökkenő dózisban történő alkalmazásával kombinálva. Az upadacitinib monoterápia nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

A kortikoszteroid elhagyását követően a naponta egyszer alkalmazott 15 mg upadacitinib alkalmazható monoterápiában is az óriássejtes arteritis krónikus jellegére való tekintettel. Az 52. héten túli kezelés esetén figyelembe kell venni a betegség aktivitását, az orvosi megítélést és a beteg választását is.

Atópiás dermatitis

Az upadacitinib javasolt dózisa 15 mg vagy 30 mg naponta egyszer, a beteg állapotától függő egyedi elbírálás alapján.

- A 15 mg-os dózis javasolt azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a vénás thromboembolia (VTE), a súlyos cardiovascularis esemény (MACE) és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont).
- A napi egyszeri 30 mg-os dózis megfelelő lehet azoknál a betegeknél, akiknél a betegségteher nagy, és akiknél nem emelkedett a VTE, a MACE és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont), valamint azoknál, akik nem reagálnak megfelelően a napi egyszeri 15 mg-os dózissra.
- A 15 mg-os dózis javasolt a legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők (12-től 17 éves korig) esetében. Amennyiben a beteg nem reagál megfelelően a napi egyszeri 15 mg-os dózissra, a dózis napi egyszeri 30 mg-ra emelhető.
- A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni fenntartó dózisként.

65 éves és idősebb betegek esetében az ajánlott dózis 15 mg naponta egyszer (lásd 4.4 pont).

Egyidejűleg alkalmazott lokális kezelések

Az upadacitinib alkalmazható lokális kortikoszteroid-kezeléssel együtt vagy anélkül. Lokális kalcineurin-gátlók alkalmazhatók az érzékeny területeken, például az arcon, a nyakon, valamint az intertriginosus és a genitális területeken.

Meg kell fontolni az upadacitinib-kezelés megszakítását azoknál a betegeknél, akiknél 12 hét kezelés után nem mutatkozik kedvező terápiás hatás.

Colitis ulcerosa

Indukció

Az upadacitinib javasolt indukciós dózisa 45 mg naponta egyszer, 8 héten át. Azoknál a betegeknél, akiknél a 8. hétre nem jelentkezik megfelelő terápiás előny, a napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelés további 8 hetes időtartamig folytatható (lásd 5.1 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a 16. héten sem mutatkozik terápiás előny, abba kell hagyni az upadacitinib alkalmazását.

Fenntartó kezelés

Az upadacitinib javasolt fenntartó dózisa 15 mg vagy 30 mg, naponta egyszer, a beteg állapotától függő egyedi elbírálás alapján:

- A 15 mg-os dózis javasolt azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a VTE, a MACE és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont).
- A napi egyszeri 30 mg-os dózis megfelelő lehet például az olyan betegeknél, akiknél a betegségteher nagy, vagy akiknél 16 hetes indukcióra volt szükség, és akiknél nem emelkedett a VTE, a MACE és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont), valamint azoknál, akiknél a napi egyszeri 15 mg-os dózis alkalmazása mellett nem jelentkezett megfelelő terápiás előny.
- A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni fenntartó dózisként.

A 65 éves és idősebb betegek esetében a javasolt dózis 15 mg, naponta egyszer (lásd 4.4 pont).

Az upadacitinib-kezelésre reagáló betegeknél a kortikoszteroid dózisa a szokásos ellátásnak megfelelően csökkenthető és/vagy elhagyható.

Crohn-betegség

Indukció

Az upadacitinib javasolt indukciós dózisa 45 mg naponta egyszer, 12 héten át. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti 12 hetes indukció után nem jelentkezik megfelelő terápiás előny, az indukció további 12 héttel meghosszabbítható, napi egyszeri 30 mg dózissal. Ezeknél a betegeknél abba kell hagyni az upadacitinib alkalmazását, ha 24 hetes kezelés után sem mutatkozik terápiás előny.

Fenntartó kezelés

Az upadacitinib javasolt fenntartó dózisa 15 mg vagy 30 mg, naponta egyszer, a beteg állapotától függő egyedi elbírálás alapján:

- A 15 mg-os dózis javasolt azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a VTE, a MACE és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont).
- A napi egyszeri 30 mg-os dózis megfelelő lehet például az olyan betegeknél, akiknél a betegségteher nagy, és akiknél nem emelkedett a VTE, a MACE és a malignitás kockázata (lásd 4.4 pont), valamint azoknál, akiknél a napi egyszeri 15 mg-os dózis mellett nem jelentkezett megfelelő terápiás előny.
- A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni fenntartó dózisként.

A 65 éves és idősebb betegek esetében a javasolt fenntartó dózis 15 mg, naponta egyszer (lásd 4.4 pont).

Az upadacitinib-kezelésre reagáló betegeknél a kortikoszteroidok dózisa a szokásos ellátásnak megfelelően csökkenthető és/vagy elhagyható.

Interakciók

Azok a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegek, akik a citokróm P450 (CYP) 3A4 erős inhibitorait kapják (pl. ketokonazolt, klaritromicint), a javasolt indukciós dózis napi egyszeri 30 mg, a javasolt fenntartó dózis pedig napi egyszeri 15 mg (lásd 4.5 pont).

Az adagolás megkezdése

A kezelés nem kezdhető meg azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám (absolute lymphocyte count, ALC) $<0,5 \times 10^9$ sejt/l, az abszolút neutrophilszám (absolute neutrophil count, ANC) $<1 \times 10^9$ sejt/l vagy a hemoglobin- (Hb-) szint <8 g/dl (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az adagolás felfüggesztése

Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a kezelést fel kell függeszteni a fertőzés megszűnéséig.

Szükség lehet a kezelés felfüggesztésére kóros laboratóriumi értékek kezelése érdekében, az 1. táblázatban leírtak szerint.

1. táblázat Laboratóriumi eredmények és monitorozási iránymutatás

Laboratóriumi eredmények	Teendő	Monitorozási iránymutatás
Abszolút neutrophilszám (ANC)	A kezelést fel kell függeszteni, ha az ANC $<1 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ANC ezt az értéket ismét meghaladja.	A kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés megkezdését követően legfeljebb 12 hét elteltével kiértékelést kell végezni. Ezt követően a beteg egyéni kezelésének megfelelően kell a kiértékelést elvégezni.
Abszolút lymphocytaszám (ALC)	A kezelést fel kell függeszteni, ha az ALC $<0,5 \times 10^9$ sejt/l, és akkor indítható újra, ha az ALC ezt az értéket ismét meghaladja.	
Hemoglobin (Hb)	A kezelést fel kell függeszteni, ha a Hb <8 g/dl, és akkor indítható újra, ha a Hb ezt az értéket ismét meghaladja.	
Májtranszaminázok	A kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, ha gyógyszer okozta májkárosodás gyanúja merül fel.	A kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően a rutin betegellátási gyakorlatnak megfelelően kell a kiértékelést elvégezni.
Lipidek	A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi szakmai irányelvek szerint kell kezelni.	12 héttel a kezelés megkezdése után, azt követően pedig a hyperlipidaemiára vonatkozó nemzetközi szakmai irányelvek szerint kell a kiértékelést elvégezni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis

A 75 éves és idősebb betegekkel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 pont).

Atópiás dermatitis

Atópiás dermatitis esetében 65 éves és idősebb betegeknél nem javasolt napi 15 mg-os dózissnál nagyobb dózist alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8. pont).

Colitis ulcerosa és Crohn-betegség

Colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén a napi egyszeri 15 mg-nál nagyobb fenntartó dózis alkalmazása nem javasolt a 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az upadacitinib biztonságosságát és hatásosságát a 75 éves és idősebb betegeknél még nem igazolták.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos vesekárosodás esetén az upadacitinib alkalmazásával kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont). Az upadacitinib óvatossággal alkalmazandó súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a 2. táblázatban foglaltak szerint. Az upadacitinib alkalmazását végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél az alkalmazása nem javasolt.

2. táblázat Javasolt dózis súlyos vesekárosodás esetén^a

Terápiás javallat	Javasolt napi egyszeri dózis
Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis, óriássejtes arteritis, atópiás dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa, Crohn-betegség	Indukció: 30 mg Fenntartó: 15 mg
^a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) 15 – <30 ml/perc/1,73 m ²	

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (Child–Pugh A stádiumú) vagy közepesen súlyos fokú (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Az upadacitinib nem alkalmazható súlyos fokú (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A RINVOQ biztonságosságát és hatásosságát a 12 évesnél fiatalabb, atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A RINVOQ biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, axiális spondyloarthritisben, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A RINVOQ-nak gyermekek és serdülők esetén óriássejtes arteritis javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A RINVOQ tablettát naponta egyszer, szájon át kell bevenni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül, bármely napszakban. Annak biztosítása érdekében, hogy a teljes dózis megfelelően szívódjon fel, a tablettát egészben kell lenyelni: nem szabad több részre osztani, szétörtni vagy elrágni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív tuberculosis (tbc) vagy más aktív, súlyos fertőzés (lásd 4.4 pont).
- Súlyos májkárosodás (lásd 4.2 pont).
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az upadacitinib a következő esetekben csak akkor alkalmazható, ha a betegek számára nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva:

- 65 éves és idősebb betegek;
- olyan betegek, akiknek az anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség, vagy egyéb cardiovascularis kockázati tényező szerepel (például az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzók);
- a malignus betegségek kockázati tényezőivel érintett betegek (például fennálló vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség)

Alkalmazás 65 éves és idősebb betegeknél

A tofacitinib (egy másik Janus-kináz- [JAK-] gátló) széles körű, randomizált vizsgálatának eredményeit figyelembe véve a 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb a MACE, a malignus betegségek, a súlyos fertőzések és a bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázata, ezért az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó ennél a betegcsoportnál, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

A 65 éves és idősebb betegeknél az upadacitinib napi egyszeri 30 mg-os dózisa mellett fennáll a mellékhatások fokozott kockázata. Következésképpen ennél a betegcsoportnál a hosszú távú alkalmazásra javasolt dózis 15 mg naponta egyszer (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Immunszuppresszív gyógyszerek

A potens immunszuppresszánsokkal, mint például azatioprinnal, 6-merkaptopurinnal, ciklosporinnal, takrolimusszal, valamint biológiai DMARD-okkal vagy más JAK-gátlókkal történő együttes alkalmazást nem vizsgálták, így az ilyen alkalmazás nem javasolt, mert az additív immunszuppresszió kockázata nem zárható ki.

Súlyos fertőzések

Upadacitinibbel kezelt betegeknél beszámoltak súlyos, néha halálos kimenetelű fertőzésekről. Az upadacitinibbel kapcsolatban jelentett leggyakoribb súlyos fertőzések közé tartozott a pneumonia (lásd 4.8 pont) és a cellulitis. Upadacitinibbel kezelt betegeknél beszámoltak bakteriális meningitis és sepsis eseteiről. Az opportunista fertőzések közül tuberculosis, multidermatomalis herpes zoster fertőzés, orális/oesophagealis candidiasis és cryptococcosis eseteit jelentették az upadacitinib alkalmazása kapcsán.

Az upadacitinib-kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegnél, akinél aktív, súlyos fertőzés áll fenn, beleértve a lokalizált fertőzéseket is (lásd 4.3 pont).

Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a kezelés kockázatait és előnyeit azoknál a betegeknél, akik:

- krónikus vagy visszatérő fertőzésben szenvednek;
- tuberculosisnak voltak kitéve;
- a kórtörténetükben súlyos vagy opportunista fertőzés szerepel;
- olyan területen laktak vagy olyan területre utaztak, ahol endémiás tuberculosis vagy endémiás gombás fertőzések fordulnak elő; vagy
- olyan alapbetegségük van, amely hajlamosíthatja őket a fertőzésekre.

A betegeket az upadacitinib-kezelés alatt és a kezelés után is szorosan monitorozni kell fertőzéses jelek és tünetek észlelése érdekében. Az upadacitinib-kezelést fel kell függeszteni, ha a betegnél súlyos vagy opportunista fertőzés alakul ki. Ha egy betegnél az upadacitinib-kezelés alatt új fertőzés alakul ki, a beteget az immunkompromittált betegek vonatkozó irányelveknek megfelelően azonnal és teljes körűen ki kell vizsgálni; megfelelő antimikrobiális kezelést kell kezdeni, a beteget gondosan monitorozni kell, illetve az upadacitinib-kezelést fel kell függeszteni, ha a beteg nem reagál az antimikrobiális kezelésre. Az upadacitinib-kezelés a fertőzés megszűnése után indítható újra.

Az upadacitinib 15 mg-os dóziséval összehasonlítva az upadacitinib 30 mg-os dózisa esetén súlyos fertőzések fokozott kockázatát figyelték meg.

Mivel az időseknél és a diabetesben szenvedő betegek körében általában nagyobb a fertőzések incidenciája, az idősek és a diabetesben szenvedő betegek kezelése során körültekintően kell eljárni. A 65 éves és idősebb betegeknél csak akkor szabad alkalmazni az upadacitinibet, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva (lásd 4.2 pont).

Tuberculosis

Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt a betegeknél tuberculosis- (tbc-) szűrést kell végezni. Az upadacitinib nem adható aktív tbc-fertőzésben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont). Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni a tbc-ellenes kezelés indítását azoknál a betegeknél, akik kórelőzményében korábban nem kezelt, latens tbc szerepel, vagy akiknél fennállnak a tbc-fertőzés kockázati tényezői.

Szükség esetén javasolt konzultálni egy, a tbc kezelésében jártas szakorvossal, az esetleges anti-tuberculosicus kezelés megkezdésének elbírálása érdekében.

Monitorozni kell a betegeket a tuberculosisra utaló jelek és tünetek észlelése érdekében, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a latens tbc teszt eredménye a kezelés megkezdése előtt negatív volt.

Vírusreaktiváció

A klinikai vizsgálatokban vírusreaktivációt, többek között herpesvírus- (pl. herpes zoster) reaktiváció eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). A herpes zoster fertőzés kialakulásának kockázata nagyobbak mutatkoztak az upadacitinibbel kezelt japán betegek körében. Ha a betegnél herpes zoster fertőzés lép fel, fontolóra kell venni az upadacitinib-kezelés felfüggesztését a fertőzés megszűnéséig.

A vírusos hepatitis szűrését és a reaktiválódás monitorozását az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt is el kell végezni. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis-C-antitest- és a hepatitis-C-vírus-RNS-pozitívak voltak. Kizárták továbbá a klinikai vizsgálatokból azokat a betegeket is, akik a hepatitis-B felszíni antigén- vagy a hepatitis-B-vírus-DNS-pozitívak voltak. Ha az upadacitinib-kezelés alatt hepatitis-B-vírus-DNS-pozitivitást észlelnek, hepatológussal kell konzultálni.

Vakcináció

Nem áll rendelkezésre adat az upadacitinibbel kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltásra adott válaszáról. Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása nem javasolt az upadacitinib-kezelés alatt vagy közvetlenül előtte. Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a betegeknél végezzék el az összes immunizációt – beleértve a profilaktikus zosteroltásokat is – az érvényben lévő immunizációs irányelvek szerint (lásd 5.1 pont).

Malignus betegségek

JAK-gátlókat, többek között upadacitinibet kapó betegeknél lymphomáról és egyéb malignus betegségekről számoltak be.

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) 50 éves vagy idősebb kor és legalább egy további cardiovascularis kockázati tényező fennállása mellett rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében végzett, széles körű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában – a tumornecrosis faktor- (TNF-) gátlókhoz viszonyítva – a tofacitinib mellett nagyobb arányban fordultak elő malignus betegségek, különösen tüdőrák, lymphoma és nem melanoma típusú bőrrák (NMSC).

Az upadacitinib 15 mg-os dóziséval összehasonlítva az upadacitinib 30 mg-os dózisa esetén a malignus betegségek fokozott kockázatát figyelték meg.

65 éves és idősebb betegeknél, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányozó betegeknél, vagy akiknél fennállnak malignus betegségek kockázati tényezői (pl. fennálló vagy az anamnézisében szereplő malignus betegség), az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre egyéb megfelelő kezelési alternatíva.

Nem melanoma típusú bőrrák (NMSC)

Upadacitinibbel kezelt betegeknél beszámoltak nem melanoma típusú bőrrák eseteiről (lásd 4.8 pont). Az upadacitinib 15 mg-os dóziséval összehasonlítva az upadacitinib 30 mg-os dózisa esetén a nem melanoma típusú bőrrák fokozott kockázatát figyelték meg. Rendszeres bőrvizsgálat ajánlott minden betegnél, különösen azoknál, akiknél fennállnak a bőrrák kockázati tényezői.

Haematológiai eltérések

A klinikai vizsgálatokban a betegek legfeljebb 1%-ánál jelentették az abszolút neutrophilszám (ANC) $<1 \times 10^9$ sejt/l, az abszolút lymphocytaszám (ALC) $<0,5 \times 10^9$ sejt/l, és a hemoglobin <8 g/dl (lásd 4.8 pont) érték erőfordulását. Nem szabad a kezelést megkezdeni, illetve a már zajló kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, ha a betegellátás során a betegnél az ANC $<1 \times 10^9$ sejt/l, az ALC $<0,5 \times 10^9$ sejt/l vagy a hemoglobin <8 g/dl (lásd 4.2 pont) értékét észlelik.

Gastrointestinalis perforációk

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően diverticulitis és gastrointestinalis perforáció eseteit jelentették (lásd 4.8 pont).

Az upadacitinibet körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél fennáll a gastrointestinalis perforáció kockázata (pl. diverticulosisban szenvedő betegek, kórelőzményben szereplő diverticulitis, vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], kortikoszteroidok vagy opioidok szedése). Az aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknél fokozott a bélperforáció kialakulásának kockázata. Az újonnan megjelenő hasi jeleket és tüneteket mutató betegeket haladéktalanul ki kell vizsgálni a diverticulitis és a gastrointestinalis perforáció korai felismerése érdekében.

Súlyos cardiovascularis események (MACE)

Az upadacitinib klinikai vizsgálataiban MACE-esetek előfordulását figyelték meg.

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) 50 éves vagy idősebb kor és legalább egy további cardiovascularis kockázati tényező fennállása mellett rheumatoid arthritisben szenvedő betegek körében végzett széles körű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában – a TNF-gátlókhoz viszonyítva – a tofacitinib mellett nagyobb arányban fordultak elő MACE-esetek, definíció szerint cardiovascularis halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus (MI) és nem halálos kimenetelű stroke.

Következésképpen a 65 éves és idősebb betegeknél, az aktuálisan vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegeknél, vagy akiknek az anamnézisében atheroscleroticus cardiovascularis betegség szerepel, illetőleg akiknél fennállnak más cardiovascularis kockázati tényezők, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Lipidek

Az upadacitinib-kezeléssel összefüggésben a szérumban lipidparamétereinek dózisfüggő emelkedését jelentették, beleértve az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin- és a HDL-koleszterinszint emelkedését (lásd 4.8 pont). Sztatinkezelés hatására a megemelkedett LDL-koleszterin értéke a kezelés előtti szintre csökkent, habár az erre vonatkozó evidencia korlátozott. A lipidparaméterek ilyen emelkedésének a cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását nem állapították meg (a monitorozási iránymutatást lásd 4.2 pont).

Májtranszaminázszint-emelkedés

A placebokezeléshez viszonyítva az upadacitinib-kezelés mellett a májenzimszintek emelkedésének nagyobb incidenciáját figyelték meg (lásd 4.8 pont).

A májtranszaminázok szintjét a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően is a rutin betegellátási gyakorlat szerint meg kell határozni. Javasolt haladéktalanul kivizsgálni a májenzimszint-emelkedés okát, hogy azonosítani lehessen az esetleges gyógyszer által okozott májkárosodás eseteit.

Ha a rutin betegellátás során a GPT (ALAT) szintjének vagy a GOT (ASAT) szintjének emelkedését észlelik, és felmerül a gyógyszer által okozott májkárosodás gyanúja, az upadacitinib-kezelést ezen diagnózis kizárásáig fel kell függeszteni.

Vénás thromboembolia (VTE)

Az upadacitinib klinikai vizsgálataiban mélyvénás thrombosis (MVT) és tüdőembólia (PE) eseteit figyelték meg.

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy széles körű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves és idősebb kor és legalább egy további cardiovascularis kockázati tényező fennállása mellett rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél dózisfüggően nagyobb arányban észleltek VTE-t – beleértve a mélyvénás thrombosit és a tüdőembóliát – tofacitinibbel, mint TNF-gátlókkal.

Azoknál a betegeknél, akiknél cardiovascularis vagy malignus betegségek kockázati tényezői állnak fenn (lásd továbbá: 4.4 pont, „Súlyos cardiovascularis események [MACE]” és „Malignus betegségek”), az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Az upadacitinib körültekintően alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél a VTE-nek a cardiovascularis kockázati tényezőktől vagy a malignitás kockázati tényezőitől eltérő ismert rizikófaktorai állnak fenn. A vénás thromboemboliának a cardiovascularis kockázati tényezőktől vagy a malignitás kockázati tényezőitől eltérő ismert rizikófaktorai közé tartoznak a következők: korábbi VTE, nagyobb műtét, immobilizáció, kombinált hormonális fogamzásgátlók vagy hormonpótló terápia alkalmazása, örökletes véralvadási zavar. Az upadacitinib-kezelés ideje alatt a betegeknél rendszeres időközönként ismételt vizsgálatot kell végezni a VTE kockázatának esetlegesen bekövetkező változásai ellenőrzésére. A VTE-re utaló jelek vagy tünetek esetén a beteget azonnal ki kell vizsgálni, és VTE gyanúja esetén az érintett betegnél abba kell hagyni az upadacitinib-kezelést az alkalmazott dózistól függetlenül.

Túlérzékenységi reakciók

Upadacitinibet kapó betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókról (úgy mint anaphylaxia és angiooedema) számoltak be. Klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció kialakulása esetén az upadacitinib adását meg kell szakítani, és el kell indítani a megfelelő kezelést (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél

A JAK-gátló- (köztük az upadacitinib-) kezelés megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be a diabetes elleni kezelésben részesülő betegeknél. Hypoglykaemia előfordulása esetén szükség lehet a diabetes elleni gyógyszer dózisének módosítására.

Gyógyszermaradvány a székletben

Az upadacitinibet szedő betegeknél előfordultak jelentések gyógyszermaradványról a székletben vagy a sztómán keresztül ürülő béltartalomban. A legtöbb jelentés anatómiai (pl. ileosztómia, kolosztómia, bélreszekció) vagy gastrointestinalis funkcióbeli eltéréseket írt le rövidített gastrointestinalis tranzitidővel. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha ismételten gyógyszermaradványt észlelnek. A betegeket monitorozni szükséges, és másik kezelési lehetőséget kell fontolóra venni, ha nem megfelelő a terápiás válasz.

Óriássejtes arteritis

Az upadacitinib monoterápia nem alkalmazható akut relapszus kezelésére, mivel ebben az esetben a hatásosságot nem igazolták. Kortikoszteroidot kell alkalmazni orvosi megítélés és a szakmai irányelvek alapján.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az upadacitinib farmakokinetikájára

Az upadacitinib metabolizációja elsősorban a CYP3A4-en keresztül történik. Emiatt az upadacitinib plazmaszintjét befolyásolhatják olyan gyógyszerek, amelyek erősen gátolják vagy indukálják a CYP3A4 enzimet.

Együttes alkalmazás CYP3A4-inhibitorokkal

Az upadacitinib expozíciója növekszik, ha erős CYP3A4-gátlókkal (mint pl. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromicin és grépfrút) egyidejűleg alkalmazzák. Egy klinikai vizsgálatban az upadacitinib és a ketokonazol együttes alkalmazásakor az upadacitinib $C_{\max}$ értéke 70%-kal, AUC értéke pedig 75%-kal nőtt. Az upadacitinib 15 mg-os napi egyszeri dózisa körültekintéssel alkalmazandó olyan betegeknél, akiket tartósan kezelnek erős CYP3A4-gátló gyógyszerrel. Az upadacitinib 30 mg-os napi egyszeri dózisa nem ajánlott olyan, atópiás dermatitisben szenvedő betegeknél, akiket tartósan kezelnek erős CYP3A4-gátló gyógyszerrel. Azoknál a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akiknél a CYP3A4 erős inhibitorait alkalmazzák, a javasolt indukciós dózis napi egyszeri 30 mg, a javasolt fenntartó dózis pedig napi egyszeri 15 mg (lásd 4.2 pont). Hosszú távú kezelés esetén fontolóra kell venni az erős CYP3A4-gátlók helyett más gyógyszer alkalmazását. A grépfrúttartalmú ételek és italok fogyasztását kerülni kell az upadacitinib-kezelés alatt.

Együttes alkalmazás CYP3A4-induktorokkal

Az upadacitinib expozíciója csökken, amennyiben erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampin és fenitoin) együtt alkalmazzák; ez pedig csökkentheti az upadacitinib terápiás hatását. Egy klinikai vizsgálatban a rifampicin- (erős CYP3A-induktor) dózisok ismétlődő alkalmazása után közvetlenül adott upadacitinib $C_{\max}$ értéke mintegy 50%-kal, AUC értéke pedig mintegy 60%-kal csökkent. A betegeknél monitorozni kell a betegség aktivitásának változását, ha az upadacitinibet erős CYP3A4-induktorral együtt alkalmazzák.

A metotrexátnak és a pH-módosító gyógyszereknek (pl. az antacidoknak és a protonpumpa-gátlóknak) nincs hatása az upadacitinib plazmaexpozíciójára.

Az upadacitinib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A napi egyszeri 30 mg vagy 45 mg upadacitinib ismétlődő adagolása során egészséges egyéneknél kismértékben volt hatással a midazolám (a CYP3A egy szenzitív szubsztrátja) farmakokinetikájára (a midazolám AUC és $C_{\max}$ értéke egyaránt 24–26%-kal csökkent), mely arra utal, hogy a naponta egyszer adott 30 mg vagy 45 mg upadacitinib enyhén indukálhatja a CYP3A enzimet. Egy klinikai vizsgálatban a rozuvasztatin AUC értéke 33%-kal, az atorvasztatiné 23%-kal csökkent. A rozuvasztatin $C_{\max}$ értéke 23%-kal csökkent, miután egészséges egyéneknek napi egyszer 30 mg upadacitinib-dózist adtak több egymást követő napon. Az upadacitinib nem befolyásolta relevánsan az atorvasztatin $C_{\max}$ értékét, valamint az orto-hidroxi-atorvasztatin (az atorvasztatin fő aktív metabolitja) plazmaexpozícióját. A dextrometorfán (szenzitív CYP2D6-szubsztrát) AUC-értéke 30%-kal, $C_{\max}$ -értéke pedig 35%-kal növekedett (korlátozott mértékben), miután egészséges egyéneknek napi egyszer 45 mg upadacitinibet adtak több egymást követő napon, ami arra utal, hogy a napi egyszeri 45 mg upadacitinib enyhe CYP2D6-gátló hatással bír. Az upadacitinibbel történő együttes alkalmazáskor nincs szükség a CYP3A-szubsztrátok, a CYP2D6-szubsztrátok, a rozuvasztatin vagy az atorvasztatin dózismódosítására.

Az upadacitinib nem befolyásolja relevánsan az etinilösztadiol, a levonorgesztrel, illetve a metotrexát plazmaexpozícióját, továbbá a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 és CYP2C19 enzimek szubsztrátját képező gyógyszerek plazmaexpozícióját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt, és az upadacitinib utolsó dózisának bevétele után még 4 hétig. A kezelt gyermek és serdülőkorú lányokat és/vagy azok szüleit/gondviselőit tájékoztatni kell arról, hogy szükséges értesíteniük a kezelőorvost, amennyiben a beteg első menstruációja bekövetkezik az upadacitinib alkalmazása idején.

Terhesség

Az upadacitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az upadacitinib teratogén volt patkányoknál és nyulaknál; *in utero* expozíció esetén patkánymagzatoknál a csontokra, míg nyúlmagzatoknál a szívre fejtett ki káros hatást.

Az upadacitinib ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Ha egy nő az upadacitinib szedése alatt teherbe esik, tájékoztatást kell adni a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az upadacitinib / az upadacitinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az upadacitinib kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (részletesen lásd 5.3 pont).

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Az upadacitinib nem alkalmazható a szoptatás időszakában. Az upadacitinib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem vizsgálták az upadacitinib humán termékenységre esetlegesen kifejtett hatását. Állatkísérletek nem utalnak a termékenységgel kapcsolatos hatásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az upadacitinib kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel szédülés és vertigo fordulhat elő a RINVOQ-kezelés során (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis placebokontrollos klinikai vizsgálataiban a leggyakrabban (a betegek $\geq 2\%$ -ánál, legalább egy indikációban, a felsorolt indikációk között a legmagasabb arányban) jelentett mellékhatások az upadacitinib 15 mg-os dózisa mellett a felső légúti fertőzések (19,5%), az emelkedett kreatin-foszfokináz- (CPK-) vérszint (8,6%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (4,3%), a bronchitis (3,9%), a hányinger (3,5%), a

neutropenia (2,8%), a köhögés (2,2%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (2,2%), valamint a hypercholesteraemia (2,2%) voltak.

Az atópiás dermatitis placebokontrollos klinikai vizsgálataiban a leggyakrabban (a betegek $\geq 2\%$ -ánál) jelentett mellékhatások az upadacitinib 15 mg-os vagy 30 mg-os dózisa mellett a felső légúti fertőzés (25,4%), az acné (15,1%), a herpes simplex fertőzés (8,4%), a fejfájás (6,3%), a megnövekedett CPK-vérszint (5,5%), a köhögés (3,2%), a folliculitis (3,2%), a hasi fájdalom (2,9%), a hányinger (2,7%), a neutropenia (2,3%), a láz (2,1%) és az influenza (2,1%) voltak.

A placebokontrollos, colitis ulcerosa és Crohn-betegség indukciós és fenntartó klinikai vizsgálatokban a 45 mg-os, 30 mg-os vagy 15 mg-os dózisban alkalmazott upadacitinibbel összefüggésben leggyakrabban jelentett (a betegek $\geq 3\%$ -ánál jelentkező) mellékhatások a felső légúti fertőzés (19,9%), a láz (8,7%), a megnövekedett CPK-vérszint (7,6%), az anaemia (7,4%), a fejfájás (6,6%), az acné (6,3%), a herpes zoster fertőzés (6,1%), a neutropenia (6,0%), a bőrkiütés (5,2%), a pneumonia (4,1%), a hypercholesterinaemia (4,0%), a bronchitis (3,9%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (3,9%), a fáradtság (3,9%), a folliculitis (3,6%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (3,5%), a herpes simplex fertőzés (3,2%) és az influenza (3,2%) voltak.

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a súlyos fertőzés volt (lásd 4.4 pont).

Az upadacitinibbel történő hosszú távú kezelés biztonságossági profilja általában véve hasonló volt a placebokontrollos időszakban megfigyelt biztonságossági profilhoz, minden indikációban.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). A 3. táblázatban látható előfordulási gyakoriságok a reumatológiai betegségekben (15 mg), atópiás dermatitisben (15 mg és 30 mg), colitis ulcerosában (15 mg, 30 mg és 45 mg) vagy Crohn-betegségben (15 mg, 30 mg és 45 mg) alkalmazott RINVOQ-kezelés klinikai vizsgálataiban során jelentett mellékhatásokon alapulnak. A táblázat alatti lábjegyzetben külön feltüntetésre került, ha a különböző javallatokban alkalmazva az előfordulási gyakoriság különbségét észlelték.

3. táblázat Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzések ^a	bronchitis ^{a, b} herpes zoster fertőzés ^a herpes simplex fertőzés ^a folliculitis influenza húgyúti fertőzés pneumonia ^{a, h}	oralis candidiasis diverticulitis sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		nem melanoma típusú bőrrák ^f	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		anaemia ^a neutropenia ^a lymphopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		urticaria ^{c, g}	súlyos túlérzékenységi reakciók ^{a, e}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterinaemia ^{a, b} hyperlipidaemia ^{a, b}	hypertriglyceridaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás ^{a, j} szédülés	
A fül és egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		vertigo ^a	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasi fájdalom ^a hányinger	gastrointestinalis perforáció ⁱ
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	acne ^{a, c, d, g}	bőrkiütés ^a	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság láz perifériás oedema ^{a, k}	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatin-foszfokináz-vérszint emelkedett GPT- (ALAT-) szint ^b emelkedett GOT- (ASAT-) szint ^b testtömeg-növekedés ^g	

^a Összefoglaló néven feltüntetve

^b Az atópiás dermatitis vizsgálataiban a bronchitis, a hypercholesterinaemia, a hyperlipidaemia, az emelkedett GPT- (ALAT-) és az emelkedett GOT- (ASAT-) szint a nem gyakori kategóriába esett.

^c A reumatológiai betegségek vizsgálataiban a gyakoriság acne esetében gyakori, urticaria esetében nem gyakori volt.

^d A colitis ulcerosa vizsgálataiban az acne a gyakori kategóriába esett.

^e Súlyos túlérzékenységi reakciók, úgymint anaphylaxiás reakció és angiooedema

^f A jelentett esetek többsége basalsejtes carcinoma vagy laphámsejtes carcinoma volt.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
^g Crohn-betegségben a gyakoriság acné esetében gyakori volt, urticaria és testtömeg-növekedés esetében pedig nem gyakori. ^h A pneumonia Crohn-betegségben gyakori volt, más javallatokban nem gyakori. ⁱ A gyakoriság a Crohn-betegség kapcsán végzett klinikai vizsgálatok adatain alapul. ^j A fejfájás az óriássejtes arteritis klinikai vizsgálatában nagyon gyakori volt. ^k A gyakoriság az óriássejtes arteritis klinikai vizsgálatán alapul.			

Kiválasztott mellékhatások leírása

Rheumatoid arthritis

Fertőzések

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, a fertőzés gyakorisága 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg csoportban 27,4%, míg a placebocsoportban 20,9% volt. Metotrexát-kontrollos klinikai vizsgálatokban a fertőzés gyakorisága 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg monoterápiás csoportban 19,5%, míg a metotrexát-csoportban 24,0% volt. Mind az öt III. fázisú vizsgálatot (2630 beteget) tekintve az upadacitinib 15 mg csoportban a fertőzések összesített aránya hosszú távon 93,7 esemény/100 betegév volt.

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzés gyakorisága 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg csoportban 1,2%, míg a placebocsoportban 0,6% volt. Metotrexát-kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzés gyakorisága 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg monoterápiás csoportban 0,6%, míg a metotrexát-csoportban 0,4% volt. Mind az öt III. fázisú vizsgálatot tekintve az upadacitinib 15 mg csoportban a súlyos fertőzések összesített aránya hosszú távon 3,8 esemény/100 betegév volt. A leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumonia volt. A súlyos fertőzések aránya stabil maradt a hosszú távú expozíció alatt.

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az oportunist fertőzések gyakorisága 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg csoportban 0,5%, míg a placebocsoportban 0,3% volt. Metotrexát-kontrollos klinikai vizsgálatokban nem volt oportunist fertőzéses eset 12/14 hét alatt az upadacitinib 15 mg monoterápiás csoportban, míg a metotrexát-csoportban a gyakoriság 0,2% volt. Mind az öt III. fázisú vizsgálatot tekintve az upadacitinib 15 mg csoportban az oportunist fertőzések összesített aránya hosszú távon 0,6 esemény/100 betegév volt.

A herpes zoster fertőzés előfordulási aránya hosszú távon a 15 mg upadacitinib csoportban mind az öt III. fázisú klinikai vizsgálatban 3,7 esemény/100 betegév volt. A legtöbb herpes zoster fertőzéses esemény egyetlen dermatomát érintett és nem volt súlyos.

Májtranszaminázszint-emelkedés

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának (ULN) háromszorosát elérő, vagy azt meghaladó glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-, ALAT-) szint-emelkedés és glutamát-oxalát-transzamináz- (GOT-, ASAT-) szint-emelkedés a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek 2,1%-ánál, illetve 1,5%-ánál volt megfigyelhető, míg a placebóval kezelt betegeknél ez az érték 1,5%, illetve 0,7% volt a vizsgálat 12./14. hetéig. A 22 esetből, mikor a májtranszaminázok szintje megemelkedett, az emelkedés legtöbbször tünetmentes és átmeneti jellegű volt.

Metotrexát-kontrollos klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának (ULN) háromszorosát elérő, vagy azt meghaladó GPT- (ALAT-) és GOT- (ASAT-) szint-emelkedés a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek 0,8%-ánál, illetve 0,4%-ánál fordult elő, míg a metotrexáttal kezelt betegeknél 1,9%-nál, illetve 0,9%-nál észlelték ugyanezt a vizsgálat 12./14. hetéig.

A GPT- (ALAT-) és a GOT- (ASAT-) szint emelkedésének mintázata és incidenciája stabil maradt az idő előrehaladtával, beleértve a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatokat is.

Lipidszintek emelkedése

A 15 mg-os upadacitinib-kezeléssel összefüggésben a lipidparaméterek szintjének emelkedését figyelték meg, ideértve az összkoleszterin, a trigliceridek, az LDL-koleszterin és a HDL-koleszterin szintjének emelkedését. Az LDL/HDL arány nem változott. Az emelkedést 2-4 heti kezelés után észlelték, és az emelkedett szintek stabilak maradtak hosszabb távú kezelés során is. Kontrollos vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási érték a meghatározott határérték alatt volt, a kezelés 12/14 hete alatt a következő arányokban figyelték meg az érték – legalább egy alkalommal – a meghatározott határérték fölé emelkedését (ideértve azokat a betegeket is, akiknél ez egyetlen alkalommal fordult elő):

- Összkoleszterin $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31% (upadacitinib 15 mg vs. placebocsoport)
- LDL-koleszterin $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19% (upadacitinib 15 mg vs. placebocsoport)
- HDL-koleszterin $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61% (upadacitinib 15 mg vs. placebocsoport)
- Trigliceridek $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15% (upadacitinib 15 mg vs. placebocsoport)

Kreatin-foszfokináz

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a kreatin-foszfokináz- (CPK-) érték emelkedését figyelték meg a 12/14. hétig. A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó CPK-szint-emelkedést az upadacitinib 15 mg csoportban lévő betegek 1,0%-ánál, míg a placebocsoportban lévő betegek 0,3%-ánál észlelték. A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó CPK-szint-emelkedés többségében átmeneti jellegű volt, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását. Az átlagos CPK-értékek 4 hét alatt emelkedtek meg, az emelkedés átlagos mértéke 60 egység/l volt a 12. héten, ezt követően pedig stabil maradt az emelkedett értéken, hosszan tartó terápia esetén is.

Neutropenia

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazva a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a neutrophilszám legalább egy mérés során 1×10^9 sejt/l érték alá csökkenése 12./14. hétig a 15 mg upadacitinib kezelésben részesült betegek 1,1%-ánál fordult elő, míg a placebocsoportban ugyanezt a betegek <0,1%-ánál észlelték. A klinikai vizsgálatokban előfordult, hogy ANC $< 1 \times 10^9$ sejt/l érték esetén leállították a kezelést (lásd 4.2 pont). Az átlagos neutrophilszám 4-8 hét alatt csökkent le. A neutrophilszám csökkenése az idő előrehaladtával a kiindulási értéknél alacsonyabb értéken stabilizálódott, a hosszan tartó terápia során is.

Arthritis psoriatica

Összességében a 15 mg-os upadacitinibbel kezelt, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében megfigyelt biztonságossági profil megegyezett a rheumatoid arthritis kezelésekor megfigyelt biztonságossági profillal. A metotrexáttal kombinált upadacitinib-kezelés mellett nagyobb volt a súlyos fertőzések és a májenzimszintek emelkedésének aránya, mint amit az önmagában alkalmazott

upadacitinib-kezelés mellett észlelték (súlyos fertőzések: 2,6 esemény/100 betegév vs. 1,3 esemény/100 betegév, illetve $\geq$ grade 3 GPT- [ALAT-] szint-emelkedés: 1,4% vs. 0,4%).

Axiális spondyloarthritis

Összességében a 15 mg-os upadacitinibbel kezelt aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek körében megfigyelt biztonságossági profil megegyezett a rheumatoid arthritis kezelésekor megfigyelt biztonságossági profillal. Új gyógyszerbiztonsági észrevételeket nem azonosítottak.

Óriássejtes arteritis

Összességében a 15 mg-os upadacitinibbel kezelt óriássejtes arteritisben szenvedő betegek esetében megfigyelt biztonságossági profil általában megegyezett az upadacitinib ismert biztonságossági profiljával.

Súlyos fertőzések

A placebokontrollos klinikai vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 5,7%, míg a placebocsoportban 10,7% volt. A súlyos fertőzések előfordulási aránya hosszú távon az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 2,9 esemény/100 betegév volt.

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

A placebokontrollos klinikai vizsgálatban az opportunista fertőzések (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 1,9%, míg a placebocsoportban 0,9% volt. Az opportunista fertőzések (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) előfordulási aránya hosszú távon az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 0,6 esemény/100 betegév volt.

A placebokontrollos klinikai vizsgálatban a herpes zoster fertőzés gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 5,3%, míg a placebocsoportban 2,7% volt. A herpes zoster fertőzés előfordulási aránya hosszú távon az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 4,1 esemény/100 betegév volt.

Atópiás dermatitis

Fertőzések

A klinikai vizsgálatok placebokontrollos időszakában a fertőzések gyakorisága 16 hét alatt 39% és 43% volt a 15 mg és a 30 mg upadacitinib csoportban, a placebocsoportban pedig 30%. Az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban a fertőzések előfordulási aránya hosszú távon 98,5 és 109,6 esemény volt 100 betegévre nézve.

A placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága 16 hét alatt az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban 0,8% és 0,4% volt, a placebocsoportban pedig 0,6%. Az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban a súlyos fertőzések előfordulási aránya hosszú távon 2,3 és 2,8 esemény volt 100 betegévre nézve.

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

A klinikai vizsgálatok placebokontrollos időszakában az összes jelentett oportunist fertőzés (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) *ekzema herpeticum* volt. Az *ekzema herpeticum* gyakorisága 16 hét alatt 0,7% és 0,8% volt a 15 mg és a 30 mg upadacitinib csoportban, a placebocsoportban pedig 0,4%. Az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban az *ekzema herpeticum* előfordulási aránya hosszú távon 1,6 és 1,8 esemény volt 100 betegre nézve. Egy esetben oesophagealis candidiasist jelentettek upadacitinib 30 mg esetében.

Az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban a herpes zoster fertőzés előfordulási aránya hosszú távon 3,5 és 5,2 esemény volt 100 betegre nézve. A legtöbb herpes zoster fertőzéses esemény egyetlen dermatomát érintett és nem volt súlyos.

Laboratóriumi eltérések

Az emelkedett GPT- (ALAT-) és/vagy emelkedett GOT- (ASAT-) szint ($\geq 3 \times \text{ULN}$), a lipidparaméterek, a CPK-érték ($>5 \times \text{ULN}$) és a neutropenia ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ sejt/l) dózisfüggő változásai az upadacitinib-kezelés során hasonlóak voltak, mint a reumatológiai betegségek klinikai vizsgálataiban megfigyelt változások.

Az atópiás dermatitis vizsgálataiban 16 hét után az LDL-koleszterinszint kismértékű emelkedését figyelték meg. Az 52. héten az LDL-koleszterinszint emelkedése a kiindulási értékhez viszonyítva átlagosan 0,41 mmol/l volt 15 mg upadacitinib, illetve 0,56 mmol/l volt 30 mg upadacitinib esetében.

Colitis ulcerosa

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél megfigyelt összesített biztonságossági profil általában megegyezett a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél megfigyelttel.

A 16 hétig tartó indukciós kezelési időszak esetében a herpes zoster fertőzés gyakoribb előfordulását figyelték meg a 8 hetes indukcióhoz képest.

Fertőzések

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a fertőzések gyakorisága a 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 20,7%, míg a placebocsoportban 17,5% volt. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a fertőzések gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 40,4%, a 30 mg-ot kapó csoportban 44,2%, míg a placebocsoportban 38,8% volt. A fertőzések előfordulási aránya hosszú távon 15 mg upadacitinib mellett 64,5 esemény/100 beteg, 30 mg upadacitinib mellett 77,8 esemény/100 beteg volt.

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága a 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban és a placebocsoportban egyaránt 1,3% volt. Nem észleltek további súlyos fertőzést a 8 hetes kiterjesztett kezelési időszakban 45 mg-os upadacitinib-kezelés mellett. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 3,6%, a 30 mg-ot kapó csoportban 3,2%, míg a placebocsoportban 3,3% volt. A súlyos fertőzések előfordulási aránya hosszú távon 15 mg upadacitinib mellett 3,0 esemény/100 beteg, 30 mg upadacitinib mellett 4,6 esemény/100 beteg volt. Az indukciós és a fenntartó fázisban a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a COVID19-cel összefüggő pneumonia volt.

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban az oportunist fertőzések (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) gyakorisága 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 0,4%, a placebocsoportban 0,3% volt. Nem észleltek további oportunist fertőzést (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) a 8 hetes kiterjesztett kezelési időszakban 45 mg-os upadacitinib-kezelés mellett. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban az oportunist fertőzések

(a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) gyakorisága 52 hét során mind az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban, mind a 30 mg-ot kapó csoportban, mind a placebocsoportban 0,8% volt. Az opportunista fertőzések (a tuberculosis és a herpes zoster fertőzés kivételével) előfordulási aránya hosszú távon 15 mg upadacitinib mellett 0,3 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 0,6 esemény/100 betegév volt.

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a herpes zoster fertőzés gyakorisága 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 0,6%, a placebocsoportban 0% volt. A herpes zoster fertőzés gyakorisága a 45 mg-os upadacitinib-kezelés 16 hetes időszakában 3,9% volt. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a herpes zoster fertőzés gyakorisága 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 4,8%, a 30 mg-ot kapó csoportban 5,6%, míg a placebocsoportban 0% volt. A herpes zoster fertőzés előfordulási aránya hosszú távon 15 mg upadacitinib mellett 4,5 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 7,2 esemény/100 betegév volt.

Gastrointestinalis perforáció

A placebokontrollos fenntartó időszakban a placebót kapó betegek közül 1 esetben jelentettek gastrointestinalis perforációt (1,5 esemény/100 betegév), míg a 15 mg vagy 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek közül egyetlen esetben sem. A hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek közül 1 betegnél (0,1 esemény/100 betegév), valamint a 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek közül szintén 1 betegnél (<0,1 esemény/100 betegév) jelentettek ilyen eseményt.

Laboratóriumi eltérések

Az indukciós és a fenntartó klinikai vizsgálatokban a GPT- (ALAT-) szint emelkedését és/vagy a GOT- (ASAT-) szint emelkedését ($\geq 3 \times \text{ULN}$), a CPK értékeket ($> 5 \times \text{ULN}$) és a neutropeniát ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ sejt/l) érintő, az upadacitinib-kezeléssel összefüggő laboratóriumi eltérések általában hasonlóak voltak a reumatológiai betegséggel és az atópiás dermatitisszel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelttel. A fenti laboratóriumi paraméterek dóziszfüggő változását figyelték meg a 15 mg és a 30 mg upadacitinib-kezeléssel összefüggésben.

A legfeljebb 8 hétig tartó placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a lymphocytaszám legalább egy mérés során $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökkent a 45 mg upadacitinibet kapó csoport 2,0%-ánál, illetve a placebocsoport 0,8%-ánál. A legfeljebb 52 hétig tartó placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a lymphocytaszám legalább egy mérés során $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökkent a 15 mg upadacitinibet kapó csoport 1,6%-ánál, a 30 mg upadacitinibet kapó csoport 1,2%-ánál, illetve a placebocsoport 0,8%-ánál. A klinikai vizsgálatokban az $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ sejt/l értéke esetén a kezelést megszakították (lásd 4.2 pont). Az upadacitinib-kezelés során az idő előrehaladtával nem figyeltek meg jelentős átlagos változást a lymphocytaszámban.

A 45 mg-os upadacitinib-kezelés 8 hetes időszakában a lipidparaméterek szintjének emelkedését figyelték meg, mely általánosságban stabil maradt a hosszú távon alkalmazott 15 mg-os és 30 mg-os upadacitinib-kezelés mellett. A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási érték a meghatározott határérték alatt volt, a kezelés 8 hete alatt a következő arányokban figyelték meg az érték – legalább egy alkalommal – a meghatározott határérték fölé emelkedését (ideértve azokat a betegeket is, akiknél ez egyetlen alkalommal fordult elő):

- Összkoleszterin $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11% (upadacitinib 45 mg vs. placebocsoport)
- LDL-koleszterin $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9% (upadacitinib 45 mg vs. placebocsoport)
- HDL-koleszterin $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36% (upadacitinib 45 mg vs. placebocsoport)
- Trigliceridek $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% (upadacitinib 45 mg vs. placebocsoport)

Crohn-betegség

A Crohn-betegségben szenvedő, upadacitinibbel kezelt betegeknek megfigyelt biztonságossági profil megegyezett az upadacitinib ismert biztonságossági profiljával.

Súlyos fertőzések

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága 12 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 1,9%, míg a placebocsoportban 1,7% volt. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 3,2%, a 30 mg-ot kapó csoportban 5,7%, míg a placebocsoportban 4,5% volt. A súlyos fertőzések előfordulási aránya hosszú távon a 45 mg dózisú indukciós upadacitinib-kezelésre reagáló betegek körében 15 mg upadacitinib mellett 5,1 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 7,3 esemény/100 betegév volt. Az indukciós és a fenntartó vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a gastrointestinalis fertőzés volt.

Gastrointestinalis perforáció

A III. fázisú, placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a 45 mg upadacitinibet kapó betegek közül 1-nél (0,1%) jelentettek gastrointestinalis perforációt, a placebocsoportban nem volt ilyen beteg a 12 hét alatt. Az összes, az indukciós vizsgálatokban upadacitinib 45 mg-mal kezelt beteg (n=938) közül 4 esetén (0,4%) jelentettek gastrointestinalis perforációt.

A hosszú távú placebokontrollos időszakban csoportonként 1 esetben jelentettek gastrointestinalis perforációt: egy placebót kapó betegnél (0,7 esemény/100 betegév), egy 15 mg upadacitinibbel kezelt betegnél (0,4 esemény/100 betegév) és egy 30 mg upadacitinibbel kezelt betegnél (0,4 esemény/100 betegév).

A 30 mg-os mentő upadacitinibbel kezelt összes beteg közül (n=336) 3 betegnél jelentettek gastrointestinalis perforációt (0,8 esemény/100 betegév) a hosszú távú kezelés során.

Laboratóriumi eltérések

Az indukciós és a fenntartó klinikai vizsgálatokban az upadacitinib-kezeléssel összefüggő GPT- (ALAT-) szint-emelkedést és/vagy GOT- (ASAT-) szint-emelkedést ($\geq 3 \times \text{ULN}$), emelkedett CPK-értéket ($> 5 \times \text{ULN}$), neutropeniát ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ sejt/l) és lipidparamétereket érintő laboratóriumi eltérések általában hasonlóak voltak a reumatológiai betegséggel, az atópiás dermatitisszel és a colitis ulcerosával kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelttel. A fenti laboratóriumi paraméterek dóziszfüggő változását figyelték meg a 15 mg és a 30 mg upadacitinib-kezeléssel összefüggésben.

A legfeljebb 12 hétig tartó, placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a lymphocytaszám legalább egy mérés során $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökkent a 45 mg upadacitinibet kapó csoport 2,2%-ánál, illetve a placebocsoport 2,0%-ánál. A legfeljebb 52 hétig tartó placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a lymphocytaszám legalább egy mérés során $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökkent a 15 mg upadacitinibet kapó csoport 4,6%-ánál, a 30 mg upadacitinibet kapó csoport 5,2%-ánál, illetve a placebocsoport 1,8%-ánál. A klinikai vizsgálatokban az $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ sejt/l értéke esetén a kezelést megszakították (lásd 4.2 pont). Az upadacitinib-kezelés során az idő előrehaladtával nem figyeltek meg jelentős átlagos változást a lymphocytaszámban.

A legfeljebb 12 hétig tartó placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a hemoglobinkoncentráció legalább egy mérés során 8 g/dl alá csökkent a 45 mg upadacitinibet kapó csoport 2,7%-ánál, illetve a placebocsoport 1,4%-ánál. A legfeljebb 52 hétig tartó placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a hemoglobinkoncentráció legalább egy mérés során 8 g/dl alá csökkent a 15 mg upadacitinibet kapó csoport 1,4%-ánál, a 30 mg upadacitinibet kapó csoport 4,4%-ánál, illetve a placebocsoport 2,8%-ánál. A klinikai vizsgálatokban a hemoglobinkoncentráció 8 g/dl alá történő csökkenése esetén a kezelést

megszakították (lásd 4.2 pont). Az upadacitinib-kezelés során az idő előrehaladtával nem figyeltek meg jelentős átlagos változást a hemoglobinkoncentrációban.

Idősek

A 65 éves és idősebb, atópiás dermatitisben, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján a nemkívánatos események aránya általában nagyobb volt az upadacitinib 30 mg-os dózisa esetében, mint a 15 mg-os dózis esetében (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Összesen 541, atópiás dermatitisben szenvedő, 12–17 éves gyermeket és serdülőt kezeltek a globális III. fázisú vizsgálatokban (n=343) és a kiegészítő, gyermekek és serdülők bevonásával végzett alvizsgálatokban (n=198), akik közül 264 beteg kapott 15 mg-os, 265 beteg pedig 30 mg-os dózist. A 15 mg és a 30 mg upadacitinib biztonságossági profilja gyermekek és serdülők esetében hasonló volt, mint a felnőtteknél. Hosszú távú expozíció esetén a 15 mg-mal kezelt, atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek és serdülők 3,4%-ánál, míg a 30 mg-mal kezelt 6,8%-ánál jelentették mellékhatásként papilloma (szemölcs) megjelenését a bőrön.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban az upadacitinibet olyan dózisokban is alkalmazták, amely a napi AUC alapján megfelel akár napi egyszeri 60 mg retard dózisnak. A mellékhatások hasonlóak voltak a kisebb dózisoknál megfigyelt mellékhatásokhoz, és nem azonosítottak specifikus toxicitást. A szisztémás keringésben lévő upadacitinib kb. 90%-a kiválasztódik a beadástól számított 24 órán belül (a klinikai vizsgálatokban értékelt dózistartományon belül). Túlادagolás esetén javasolt a beteget monitorozni a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Mellékhatás jelentkezése esetén a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Janus-kináz- (JAK-) gátlók. ATC-kód: L04AF03

Hatásmechanizmus

Az upadacitinib egy szelektív, reverzibilis Janus-kináz- (JAK-) gátló. A JAK-ok intracelluláris enzimek, amelyek a citokinek és a növekedési faktorok sokféle sejt folyamatot – többek között a gyulladásos választ, a hematopoiesist és az immunológiai folyamatokat – befolyásoló jelátvitelében vesznek részt. A JAK enzimsaládnak négy tagja van: JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2, amelyek párban működnek, foszforilálják és aktiválják a STAT fehérjét (Signal Transducers and Activators of Transcription - a transzkripció szignáltranszdukciójáért és aktiválásáért felelős fehérje). Ez a foszforiláció modulálja a génexpressziót és a sejt működést. A JAK1 a gyulladásos citokinek jelátvitelében, a JAK2 a vörösvértestek érésében, míg a JAK3 által közvetített jelátvitel az immunológiai folyamatokban és a lymphociták működésében játszik szerepet.

Humánsejt-tesztekben az upadacitinib elsősorban a JAK1 vagy JAK1/3 jelátvitelt gátolja, funkcionális szelektivitással a JAK2 párokon keresztüli jelátvitelt végző citokinreceptorokkal szemben. Az atópiás dermatitist proinflammatorikus citokinek (beleértve a következőket: IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 és IFN- γ) vezérlik, amelyek jelátvitelére a JAK1 útvonalon keresztül történik. A JAK1 upadacitinibbel történő gátlása számos mediátor jeltovábbítását csökkenti, amelyek az atópiás dermatitis olyan klinikai jeleit és tüneteit okozzák, mint például az ekzémás bőrelváltozások és a viszketés (pruritus). A proinflammatorikus citokinek (elsősorban az IL-6, IL-7, IL-15 és IFN- γ) jelátvitelére a JAK1 útvonalon keresztül történik, ezek a gyulladásos bélbetegségek patológiájában játszanak szerepet. A JAK1 upadacitinibbel történő gátlása modulálja a JAK-dependens citokinek jelátvitelét, amelyek a gyulladás és a gyulladásos bélbetegségek jelei és tünetei mögött állnak.

Farmakodinámiás hatások

Az IL-6 által indukált STAT3- és az IL-7 által indukált STAT5-foszforiláció gátlása

Az upadacitinib azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerformája dózis- és koncentrációfüggő módon gátolta az IL-6 (JAK1/JAK2) által indukált STAT3- és az IL-7 (JAK1/JAK3) által indukált STAT5-foszforilációt egészséges önkéntesek teljes vérében. A maximális gátló hatást a beadás után 1 órával figyelték meg, majd az adagolási intervallum végére visszatért a kiindulási szint közelébe.

Lymphocyták

Rheumatoid arthritises betegeknél az upadacitinib-kezeléshez az átlagos ALC kismértékű, átmeneti, a kezelés kezdetétől a 36. hétig tartó emelkedése társult, amely a tovább folytatott kezelés alatt fokozatosan visszatért a kiindulási szintre vagy annak közelébe.

hsCRP (nagy szenzitivitású méréssel meghatározott C-reaktív protein)

Rheumatoid arthritises betegeknél az upadacitinib-kezelés hatására a hsCRP átlagos szintje a kiindulási értékhez viszonyítva már a kezelés 1. hetében csökkent volt, ami a további kezelés során végig fennmaradt.

Vakcinavizsgálatok

Az upadacitinib humorális válaszra gyakorolt hatását adjuvált, rekombináns glikoprotein E herpes zoster vakcina beadását követően értékelték 93, rheumatoid arthritisben szenvedő, tartósan 15 mg upadacitinibbel kezelt betegnél. A betegek 98%-a egyidejű metotrexát-kezelést is kapott. A betegek 49%-át a vizsgálat kezdetekor *per os* kortikoszteroiddal kezelték. Az elsődleges végpont a kielégítő humorális választ mutató betegek aránya volt, ami a definíció szerint az anti-glikoprotein E-titerszint ≥ 4 -szeres növekedése a kiinduláshoz képest a 16. héten (4 héttel a 2. oltást követően). A 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek vakcinációja kielégítő humorális választ igazolt 79/90 betegnél (88% [95%-os CI: 81,0; 94,5]) a 16. héten.

Az upadacitinib humorális válaszra gyakorolt hatását, inaktivált pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált) beadását követően értékelték 111, rheumatoid arthritisben szenvedő, tartósan 15 mg (n = 87) vagy 30 mg (n = 24) upadacitinibbel kezelt betegnél. A betegek 97%-a (n = 108) egyidejű metotrexát-kezelést is kapott. Az elsődleges végpont a kielégítő humorális választ mutató betegek aránya volt, ami a definíció szerint ≥ 2 -szeres antitestkoncentráció-növekedés a kiinduláshoz képest a 4. héten, a 12 pneumococcus-antigénből (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, és 23F) legalább 6 esetében. A 4. heti eredmények kielégítő humorális választ igazoltak a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek 67,5%-ánál (95% CI: 57,4; 77,5), illetve a 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek 56,5%-ánál (95% CI: 36,3; 76,8).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A napi egyszeri 15 mg upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát öt III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus klinikai vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél értékelték, akiket az ACR/EULAR 2010 besorolási kritériumok alapján diagnosztizáltak (lásd 4. táblázat). A vizsgálatokban legalább 18 éves betegek vehettek részt. A beválasztáskor feltétel volt legalább 6 nyomásérzékeny ízület és 6 duzzadt ízület jelenléte, valamint a hsCRP emelkedett szintjével bizonyított szisztémás gyulladás. Négy vizsgálathoz hosszú távú, akár 5 évig tartó kiterjesztés, egy vizsgálathoz (SELECT-COMPARE) pedig akár 10 évig tartó kiterjesztés kapcsolódott.

Ezen klinikai vizsgálatok mindegyikében az elsődleges elemzésbe beletartozott az összes randomizált alany, aki legalább 1 dózist kapott az upadacitinibből vagy a placebóból, és az adathiányt kezelési sikertelenségnek tekintették a kategorikus végpontokban (non-responder imputation, NRI).

A III. fázisú vizsgálatokban a napi egyszeri 15 mg upadacitinib hatásossága általánosságban hasonló volt a napi egyszeri 30 mg upadacitinib esetében megfigyelthez.

4. táblázat A klinikai vizsgálatok összefoglalása

Vizsgálat neve	Populáció (n)	Kezelési karok	Főbb hatásossági mutatók
SELECT-EARLY	MTX-naiv ^a (947)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterápia	- Elsődleges végpont: klinikai remisszió (DAS28-CRP) a 24. héten - Kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) - ACR50 - Radiológiai progresszió (mTSS) - Fizikális funkció (HAQ-DI) - SF-36 pontszám
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterápia	- Elsődleges végpont: kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 14. héten - Klinikai remisszió (DAS28-CRP) - ACR20 - Fizikális funkció (HAQ-DI) - SF-36 pontszám - Reggeli ízületi merevség
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - Placebo csDMARD bázisterápia mellett	- Elsődleges végpont: kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 12. héten - Klinikai remisszió (DAS28-CRP) - ACR20 - Fizikális funkció (HAQ-DI) - SF-36 pontszám - Kis betegségaktivitás (CDAI) - Reggeli ízületi merevség - FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	- Upadacitinib 15 mg - Placebo - Adalimumab 40 mg	- Elsődleges végpont: klinikai remisszió (DAS28-CRP) a 12. héten - Kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) - ACR20 - Kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) vs. adalimumab - Radiológiai progresszió (mTSS)

Vizsgálat neve	Populáció (n)	Kezelési karok	Főbb hatásossági mutatók
		MTX bázisterápia mellett	- Fizikális funkció (HAQ-DI) - SF-36 pontszám - Kis betegségaktivitás (CDAI) - Reggeli ízületi merevség - FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - Placebo csDMARD bázisterápia mellett	- Elsődleges végpont: kis betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 12. héten - ACR20 - Fizikális funkció (HAQ-DI) - SF-36 pontszám

Rövidítések: ACR20 (vagy 50) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti $\geq 20\%$ (vagy $\geq 50\%$) javulás; bDMARD = biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszer; CRP = C-reaktív protein, DAS28 = betegségaktivitási pontszám 28 ízület vizsgálata alapján; mTSS = módosított teljes Sharp-pontszám, csDMARD = hagyományos szintetikus betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, HAQ-DI = egészségértékelő kérdőív fogyatékosági index; SF-36 pontszám - rövid egészségfelmérés fizikális komponenseinek összefoglalása [Short Form (36) Health Survey]; CDAI: klinikai betegségaktivitási index, FACIT-F: a krónikus betegség terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszáma.

IR = a kezelésre nem megfelelően reagáló, MTX = metotrexát, n = randomizált betegek száma

^a A betegek korábban még nem kaptak metotrexátot, vagy legfeljebb 3, heti metotrexát-dózist kaptak.

^b A betegek nem reagáltak megfelelően a metotrexátra.

^c Olyan betegek, akik nem reagáltak megfelelően a csDMARD-okra; beválaszthatók voltak az olyan betegek (a betegek összlétszámának 20%-áig), akik korábban legfeljebb egyetlen bDMARD-ot kaptak, amennyiben vagy korlátozott volt az expozíció (<3 hónap), vagy intolerancia miatt abba kellett hagyniuk a bDMARD kezelést.

^d Olyan betegek, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexátra; beválaszthatók voltak az olyan betegek, (a betegek összlétszámának 20%-áig) akik korábban legfeljebb egyetlen bDMARD-ot kaptak (kivéve az adalimumabot), amennyiben vagy korlátozott volt az expozíció (<3 hónap), vagy intolerancia miatt abba kellett hagyniuk a bDMARD kezelést.

^e Olyan betegek, akik legalább egy bDMARD-ra nem reagáltak megfelelően, vagy a kezelést nem tolerálták.

Klinikai válasz:

Remisszió és kis betegségaktivitás

A klinikai vizsgálatokban a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek szignifikánsan magasabb arányban érték el a kis betegségaktivitást (DAS28-CRP $\leq 3,2$) és a klinikai remissziót (DAS28-CRP $< 2,6$), mint a placebóval, metotrexáttal vagy adalimumabbal kezelt betegek (5. táblázat). A SELECT-COMPARE vizsgálatban az adalimumabhoz képest szignifikánsan magasabb arányban érték el a kis betegségaktivitást a 12. hétre. Összességében mind a kis betegségaktivitás, mind a klinikai remisszió aránya konzisztens volt a betegpopulációk között, a metotrexát adásától függetlenül. A 3. évnél a SELECT-COMPARE vizsgálatban az eredeti randomizáció szerinti terápián maradt 297/651 beteg (45,6%) 15 mg upadacitinib esetén és 111/327 beteg (33,9%) adalimumab esetén, a SELECT-EARLY vizsgálatban pedig 15 mg upadacitinib esetén 216/317 beteg (68,1%), metotrexát monoterápia esetén 149/315 beteg (47,3%) maradt az eredeti randomizáció szerinti terápián. Azoknál a betegeknél, akik az eredeti allokáció szerinti kezelést folytatták, végig fennmaradt a kis betegségaktivitás és a klinikai remisszió a 3 éves időszakban.

ACR válasz

A 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek közül minden vizsgálatban többen értek el ACR20, ACR50 és ACR70 választ a 12. hétre, mint a placebo-, a metotrexát-, illetve az adalimumab-csoportban (5. táblázat). A hatásosság kezdetéig eltelt idő rövid volt minden mutató esetében; ACR20 választ már az 1. héten észleltek. A válaszarány tartós volt (metotrexát adásától függetlenül); az ACR20/50/70 választ sikerült fenntartani 3 éven keresztül azoknál a betegeknél, akik az eredeti allokáció szerinti terápián maradtak.

A 15 mg upadacitinibbel végzett kezelés, akár önmagában, akár csDMARD-dal kombinálva, javította az összes egyéni ACR komponenst, ideértve a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékeléseit, a HAQ-DI-t, a fájdalom értékelését és a hsCRP-t.

5. táblázat Válasz és remisszió

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naív		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD- IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
n	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Hetek száma											
Kis betegségaktivitás (LDA) - DAS28-CRP ≤3,2 (betegek %-a)											
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		
Klinikai remisszió - DAS28-CRP <2,6 (betegek %-a)											
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 (betegek %-a)											
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 (betegek %-a)											
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 (betegek %-a)											
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 (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ⁱ	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		
Rövidítések: ACR20 (vagy 50 vagy 70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti ≥20% (vagy ≥50% vagy ≥70%) javulás; ADA = adalimumab; CDAI = klinikai betegségaktivitási index; CR = klinikai remisszió; CRP = C-reaktív protein, DAS28 = betegségaktivitási pontszám 28 ízület vizsgálata alapján; IR = a kezelésre nem megfelelően reagáló, LDA = kis betegségaktivitás; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA= upadacitinib											

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^b SELECT-MONOTHERAPY
^c SELECT-EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás
^f multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás
^g nominális $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás
^h nominális $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. adalimumab összehasonlítás
ⁱ nominális $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. adalimumab összehasonlítás
^j nominális $p < 0,05$ upadacitinib vs. adalimumab összehasonlítás
^k nominális $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás
^l : nominális $p \leq 0,05$ upadacitinib vs. MTX összehasonlítás
Megjegyzés: 48. heti adatok: teljes elemzési halmaz (Full Analysis Set, FAS), nonresponder imputációt (NRI) alkalmazva.

Radiológiai válasz

A strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlását a módosított teljes Sharp-pontszámmal (mTSS) és annak komponenseivel, az eróziós pontszámmal és az ízületi rés szűkülésének pontszámával mérték fel a SELECT-EARLY és a SELECT-COMPARE vizsgálatokban a 24./26. és a 48. héten.

Metotrexáttal kombinálva a 15 mg upadacitinibbel végzett kezelés szignifikánsan nagyobb mértékben gátolta a strukturális ízületi károsodás progresszióját, mint a placebo a SELECT-COMPARE vizsgálatban, illetve monoterápiaként a metotrexáttal összehasonlítva a SELECT-EARLY vizsgálatban (6. táblázat). Az eróziót és az ízületi rés szűkülését mérő pontszámok értékei összhangban voltak az összpontszámmal. Az olyan betegek aránya, akiknél nem volt radiológiai progresszió (mTSS változása ≤ 0), mindkét klinikai vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a 15 mg upadacitinib csoportban. A strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása fennmaradt a 96. hétig mindkét klinikai vizsgálatban azoknál a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegeknél, akik az eredeti allokáció szerinti terápián maradtak (a SELECT-COMPARE vizsgálat 327 betegének és a SELECT-EARLY vizsgálat 238 betegének elérhető eredményei alapján).

6. táblázat Radiológiai változások

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naív		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Módosított teljes Sharp-pontszám, átlagos változás a kiinduláshoz képest					
24 ^b /26 ^c . hét	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. hét	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Radiológiai progressziómentes betegek aránya^d					
24 ^b /26 ^c . hét	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. hét	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Rövidítések: ADA = adalimumab; IR = a kezelésre nem megfelelően reagáló; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a A 48. heti összes placeboadat lineáris extrapolációból származik					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d A progressziómentesség definíciója: mTSS változás ≤ 0					
^e nominális $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás					
^f multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás					
^g multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás					

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel összefüggő mutatók

A 15 mg upadacitinibbel végzett kezelés mind monoterápiában, mind csDMARD-okkal kombinálva szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a fizikális funkciókban a HAQ-DI alapján megítélve, mint bármely komparátor (lásd 7. táblázat). A 15 mg upadacitinibbel kezelt betegeknél, akik az eredeti allokáció szerinti terápián maradtak, a HAQ-DI-ben kifejezett javulás 3 éven keresztül fennmaradt a SELECT-COMPARE és SELECT EARLY vizsgálatok rendelkezésre álló eredményei alapján.

7. táblázat A HAQ-DI átlagos változása a kiinduláshoz képest^{a, b}

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naív		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
n	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Kiindulási pontszám, átlag	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12 ^c /14 ^d hét	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g, i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
24 ^e /26 ^f hét	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h, i}	-0,6		

Rövidítések: ADA = adalimumab; HAQ-DI = egészségértékelő kérdőív fogyatékosági index; IR = a kezelésre nem megfelelően reagáló; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

^a a feltüntetett adatok átlagértékek

^b egészségértékelő kérdőív fogyatékosági index: 0=legjobb, 3=legrosszabb; 20 kérdés; 8 kategória: öltözködés és fésülködés, felállás, étkezés, járás, higiénia, tárgyak elérése, tárgyak megmarkolása, valamint tevékenységek.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g multiplicitással kontrollált p ≤0,001 upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás

^h nominális p ≤0,001 upadacitinib vs. placebo vagy MTX összehasonlítás

ⁱ nominális p ≤0,01 upadacitinib vs. adalimumab összehasonlítás

A 15 mg upadacitinibbel végzett kezelés a SELECT-MONOTHERAPY, a SELECT-NEXT, és a SELECT-COMPARE klinikai vizsgálatban szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a reggeli ízületi merevség átlagos időtartamát tekintve, mint a placebo vagy a metotrexát.

A klinikai vizsgálatokban az upadacitinibbel kezelt betegek – placebóval és metotrexáttal összehasonlítva – szignifikáns javulásról számoltak be a beteg által jelentett életminőségben, amit az SF-36 kérdőív (Short Form [36] Health Survey) fizikai tevékenységeket értékelő részének összpontszámával mérték. Továbbá az upadacitinibbel kezelt betegek a fáradtságot illetően is szignifikáns javulásról számoltak be a placebóhoz képest, amit a FACIT-F-fel (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, a krónikus betegség terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszáma) mérték.

Arthritis psoriatica

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban értékelték; legalább 18 éves, közepesen súlyos – súlyos arthritis psoriaticában szenvedő betegeket vontak be. A betegek a CASPAR kritériumok (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, az arthritis psoriatica osztályozási kritériumai) alapján legalább 6 hónapja fennálló aktív arthritis psoriaticában szenvedtek, legalább 3 nyomásérzékeny, és legalább 3 duzzadt ízületük volt, amely mellett aktív plakkos psoriasis állt fenn

vagy szerepelt az anamnézisben. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a 12. hétre ACR20 választ elérő betegek aránya volt.

A SELECT-PsA 1 egy 24 hetes vizsgálat volt, melybe 1705 olyan beteget vontak be, akik nem reagáltak megfelelően legalább egy nem biológiai DMARD-kezelésre, vagy nem tolerálták azt. A vizsgálat kezdetekor 1393 beteg (82%) részesült legalább egy, egyidejűleg alkalmazott nem biológiai DMARD-kezelésben; 1084 beteg (64%) csak egyidejű metotrexát-kezelést kapott; és 311 beteg (18%) részesült monoterápiában. A betegek napi egyszer 15 mg vagy 30 mg upadacitinibet, vagy adalimumabot vagy placebót kaptak. A 24. héten a placebocsoportba randomizált összes beteget vakosított módon átállították napi egyszeri 15 mg vagy 30 mg upadacitinibre. A SELECT-PsA 1 vizsgálatához hosszú távú, legfeljebb 5 évig tartó kiterjesztés kapcsolódott.

A SELECT-PsA 2 egy 24 hetes vizsgálat volt, melybe 642 olyan beteget vontak be, akik nem reagáltak megfelelően legalább egy biológiai DMARD-kezelésre vagy nem tolerálták azt. A vizsgálat kezdetekor 296 beteg (46%) részesült legalább egy, egyidejűleg alkalmazott nem biológiai DMARD-kezelésben; 222 beteg (35%) csak egyidejű metotrexát-kezelést kapott; és 345 beteg (54%) részesült monoterápiában. A betegek napi egyszer 15 mg vagy 30 mg upadacitinibet vagy placebót kaptak. A 24. héten a placebocsoportba randomizált összes beteget vakosított módon átállították napi egyszeri 15 mg vagy 30 mg upadacitinibre. A SELECT-PsA 2 vizsgálatához hosszú távú, legfeljebb 3 évig tartó kiterjesztés kapcsolódott.

Klinikai válasz

A 15 mg-os upadacitinibbel kezelt betegek körében mindkét vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a 12. hétre ACR20 választ elérő betegek aránya a placebocsoporthoz képest (8. táblázat). A hatásosság kezdetéig eltelt idő rövid volt minden mutató esetében; ACR20 választ már a 2. héten észleltek.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés az egyes ACR komponensek javulását okozta, például csökkent a nyomásérzékeny/fájdalmas és duzzadt ízületek száma, javult a kezelésre adott válasz általános megítélése a betegek és az orvosok szerint, a HAQ-DI, a fájdalom megítélése és a hsCRP érték a placebóhoz képest.

A SELECT-PsA 1 vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib noninferiornak bizonyult az adalimumabhoz képest az ACR20 választ a 12. hétre elérő betegek aránya tekintetében, azonban az adalimumabhoz viszonyított szuperioritást nem igazolták.

A betegek akár upadacitinib monoterápiában részesültek, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazták azt, a klinikai válasz konzisztens volt mindkét vizsgálatban az elsődleges és a kiemelt másodlagos végpontok tekintetében.

A 15 mg-os upadacitinib hatásosságát minden vizsgált alcsoportban igazolták, így a kiindulási BMI szerinti, a kiindulási hsCRP szerinti és a korábbi (≤ 1 vagy > 1) nem biológiai DMARD-kezelések száma szerinti alcsoportban is.

8. táblázat Klinikai válasz a SELECT-PsA 1 és a SELECT-PsA 2 vizsgálatban

Vizsgálat	SELECT-PsA 1 nem biológiai DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
n	423	429	429	212	211
ACR20 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Eltérés a placebóhoz képest (95%-os CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	

Vizsgálat	SELECT-PsA 1 nem biológiai DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
24. hét	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. hét		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. hét	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. hét		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. hét	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. hét		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. hét	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. hét		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Az enthesitis megszűnése (LEI=0) (betegek %-a, 95%-os CI)^a					
12. hét	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. hét	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. hét		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
A dactylitis megszűnése (LEI=0) (betegek %-a, 95%-os CI)^b					
12. hét	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. hét	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. hét		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75 (betegek %-a, 95%-os CI)^c					
16. hét	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. hét	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. hét		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90 (betegek %-a, 95%-os CI)^c					
16. hét	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. hét	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. hét		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Rövidítések: ACR20 (vagy 50 vagy 70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti $\geq 20\%$ (vagy $\geq 50\%$ vagy $\geq 50\%$) javulás; ADA = adalimumab; bDMARD = biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, IR = a kezelésre nem megfelelően reagáló, MDA = minimális betegségaktivitás (minimal disease activity); PASI75 (vagy 90) = a psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index) $\geq 75\%$-os (vagy $\geq 90\%$-os) javulása; PBO = placebo; UPA= upadacitinib Azok a betegek, akik abbahagyták a randomizált vizsgálati kezelést, vagy adathiány állt fenn, nonreszponderként szerepeltek az elemzésben. A minimális betegségaktivításra, valamint az enthesitis és a dactylitis 24./56. heti megszűnésére vonatkozóan, azok a betegek, akik a 16. héten mentő terápiára kerültek, szintén nonreszponderként szerepeltek az elemzésben. ^a A kiinduláskor enthesitisben szenvedő betegek (n=241, 270 és 265 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=144 és 133 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban) ^b A kiinduláskor dactylitisben szenvedő betegek (n=126, 136 és 127 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=64 és 55 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban) ^c A kiinduláskor $\geq 3\%$ BSA psoriasisban szenvedő betegek (n=211, 214 és 211 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=131 és 130 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban) ^d Elsődleges végpont ^e Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás ^f Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. adalimumab összehasonlítás (noninferioritás-vizsgálat)					

A SELECT-PsA 1 vizsgálatban a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlását radiológiai vizsgálatokkal értékelték, és a módosított teljes Sharp-pontszám (mTSS) és annak komponenseinek, az eróziós pontszám és az ízületi rés szűkülését mérő pontszám kiinduláshoz viszonyított változásával fejezték ki a 24. héten.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés a strukturális ízületi károsodás progressziójának statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű gátlását eredményezte a 24. hétre, mint a placebo (9. táblázat). Az eróziót és az ízületi rés szűkülését mérő pontszámok értékei összhangban voltak az összpontszámmal. A radiológiai progressziót nem mutató (mTSS változás $\leq 0,5$) betegek aránya a 24. hétre nagyobb volt a 15 mg upadacitinib csoportban, mint a placebo csoportban.

9. táblázat Radiológiai változások a SELECT-PsA 1 vizsgálatban

Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Módosított teljes Sharp-pontszám, átlagos változás a kiinduláshoz képest (95%-os CI)			
24. hét	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
56. hét ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
A radiológiai progressziót nem mutató betegek aránya^b, % (95%-os CI)			
24. hét	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. hét ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Rövidítések: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib			
^a Az 56. heti összes placeboadat lineáris extrapolációból származik			
^b A progressziómentesség definíciója: mTSS változás $\leq 0,5$			
^c Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás			

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel összefüggő mutatók

A SELECT-PsA 1 vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű volt a fizikális funkciók javulása: a HAQ-DI változása a 12. hétre upadacitinib mellett a kiinduláshoz képest -0,42 (95%-os CI: -0,47; -0,37), míg a placebokaron -0,14 (95%-os CI: -0,18; -0,09) volt. Az adalimumab-kezelésben részesült betegek körében a javulás -0,34 (95%-os CI: -0,38; -0,29) volt. A SELECT-PsA 2 vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű volt a HAQ-DI kiinduláshoz képest mért változása a 12. hétre (-0,30 [95%-os CI: -0,37; -0,24]), mint a placebokezelés mellett észlelt érték (-0,10 [95%-os CI: -0,16; -0,03]). A fizikális funkcióban bekövetkezett javulás mindkét vizsgálatban tartósan bizonyult és az 56. hétig fennmaradt.

Az egészséggel összefüggő életminőséget az SF-36v2 kérdőívvel vizsgálták. A 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek mindkét vizsgálatban a fizikális komponensekre adott pontszámában (Physical Component Summary) bekövetkező statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be a 12. héten a kiinduláshoz képest, mint a placebo csoport betegei. A kiinduláshoz képest megfigyelhető változás mindkét vizsgálatban az 56. hétig fennmaradt.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesülő betegek mindkét vizsgálatban a FACIT-F pontszám alapján mért fáradtság statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenéséről számoltak be a 12. hétre a placebohoz képest. A kiinduláshoz képest megfigyelhető változás mindkét vizsgálatban az 56. hétig fennmaradt.

A kiinduláskor a SELECT-PsA 1 vizsgálatban a betegek 31%-ánál állt fenn spondylitis psoriatica, a SELECT-PsA 2 vizsgálatban pedig a betegek 34%-ánál. A 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült spondylitis psoriaticában szenvedő betegek körében a 24. hétre nagyobb mértékű javulás mutatkozott a kiinduláshoz képest a BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) értékében, mint a placebo csoport betegek körében. A kiinduláshoz képest megfigyelhető változás mindkét vizsgálatban az 56. hétig fennmaradt.

Axiális spondyloarthritis

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban értékelték olyan, legalább 18 éves betegeknek, akik aktív nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedtek. A SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) vizsgálat egy 52 hetes, placebokontrollos vizsgálat volt 314 aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő beteg bevonásával, akik nem reagáltak megfelelően legalább két nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerre (NSAID), vagy nem tolerálták azokat, vagy azok a betegek számára ellenjavalltak voltak. A betegeknek jelen kellett legyenek a gyulladás objektív jelei, amelyet a C-reaktív protein (CRP) emelkedett szintje (definíció szerint a normálérték felső határát meghaladó érték) és/vagy a mágneses rezonancia (MR) képalkotó vizsgálat során észlelt sacroileitis igazolt, strukturális sacroileacalis ízületi károsodás egyértelmű radiológiai bizonyítéka nélkül. A betegeknek aktív betegség állt fenn, ami definíció szerint legalább 4-es BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) indexet és a hátfájás beteg általi általános értékelése (Patient's Assessment of Total Back Pain) szerint – 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelő skálán (Numerical Rating Scale, NRS) – legalább 4-es pontszámot jelentett a szűrőkor és a kiindulási vizsgálatokon. Kiinduláskor a betegeknek átlagosan 9,1 éve voltak jelen a nem radiológiai axiális spondyloarthritis tünetei, és a betegek 29,1%-a részesült egyidejűleg csDMARD-kezelésben. A betegek 32,9%-a nem reagált megfelelően a bDMARD-kezelésre, vagy nem tolerálta azt. A betegek napi egyszer 15 mg upadacitinibet vagy placebót kaptak. Az 52. héten a placebo csoportba randomizált összes beteget átállították napi egyszeri 15 mg-os upadacitinibre. Az elsődleges végpont a 14. hétre az ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40) választ elért betegek aránya volt. A vizsgálat részét képezte egy hosszú távú, akár 2 évig tartó kiterjesztés. A kezdetben upadacitinibre randomizált betegek közül a SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) vizsgálatban a betegek 75%-a (117/156) folytatta a kezelést 2 éven át.

Klinikai válasz

A SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében a placebo csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb volt a 14. hétre az ASAS40 választ elérő betegek aránya (10. táblázat). Numerikus különbség volt megfigyelhető a kezelési csoportok között már a 2. héten, és a válasz a 14. hétig fennmaradt.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés mellett egyes ASAS komponensek (a betegségaktivitás beteg általi általános megítélése, a hátfájás értékelése, gyulladás, mozgásfunkció) és a betegségaktivitás egyéb objektív jelei, így a hsCRP is, javultak a 14. hétre a placebohoz képest.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés hatásosságát különböző – a nem, a kiindulási BMI, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis tünetek fennállásának ideje, a kiindulási hsCRP-szint, az MR-rel igazolt sacroileitis és a korábbi bDMARD-kezelés szerinti – alcsoportokban is igazolták.

10. táblázat: Klinikai válasz a SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) vizsgálatban

Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg
n	157	156
ASAS40 (betegek %-a, 95%-os CI)^a		
14. hét	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Eltérés a placebohoz képest (95%-os CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
52. hét	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20 (betegek %-a, 95%-os CI)^a		
14. hét	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS részleges remisszió (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50 (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Az ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása (95%-os CI)		
14. hét	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS szerinti inaktív betegség (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS szerinti kis betegségaktivitás (betegek %-a, 95%-os CI)^f		
14. hét	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Rövidítések: ASAS20 (vagy ASAS40) = az Assessment of SpondyloArthritis International Society pontszám $\geq 20\%$-os (vagy $\geq 40\%$-os) javulása; ASDAS-CRP = a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszáma C-reaktív protein (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein); BASDAI = Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); PBO = placebo; UPA= upadacitinib ^a Az ASAS20 (ASAS40) válasz a 4 doménből (a beteg általános értékelése, hátfájás általános értékelése, mozgásfunkció és gyulladás) legalább 3-nál mutatózó $\geq 20\%$-os ($\geq 40\%$-os) javulás, és az abszolút javulás a kiinduláshoz képest legalább ≥ 1 (≥ 2) egység (0-tól 10-ig terjedő skálán) és a fennmaradó domén esetén nincs rosszabbodás (ASAS20 esetén $\geq 20\%$-os és ≥ 1 egység rosszabbodása vagy ASAS40 esetén >0 egység rosszabbodása). ^b Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás ^c Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás ^d Nominális $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás az előre meghatározott, multiplicitással kontrollált mérési sorozat szerint A bináris végpontok esetén az eredmények nonresponder imputáción és többszörös imputáción alapulnak. A folyamatos végpontok esetén az eredmények – amelyeket ismételt mérések keverthatás-modellek alkalmazásával kaptak – a legkisebb négyzetek szerinti, a kiinduláshoz viszonyított átlagos változáson alapulnak.		

A hatásosság 2 éven át fennmaradt a 10. táblázatban bemutatott végpontok szerinti elemzés alapján.

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel összefüggő mutatók

A 15 mg-os upadacitinib kezelésben részesült betegek a 14. héten a mozgásfunkció kiinduláshoz viszonyított statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei – a BASFI index alapján.

A 15 mg-os upadacitinib kezelésben részesült betegek a 14. héten az abszolút hátfájás és az éjszakai hátfájás kiinduláshoz viszonyított statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten az ASQol (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, Spondylitis ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján az egészséggel összefüggő életminőség, az ASAS egészségindex alapján pedig az általános egészségi állapot – kiinduláshoz viszonyított – szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebocsoport betegei.

A BASFI, az abszolút és az éjszakai hátfájás, az ASQoL és az ASAS egészségindex javulása 2 éven keresztül fennmaradt.

A gyulladás objektív mérése

A gyulladás jeleit MR vizsgálattal értékelték, és a vizsgálat kezdetén megállapított sacroileacalis SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám változásaként írták le. A 14. hétre a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében a sacroileacalis ízület gyulladásos jeleinek szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg, mint a placebocsoport betegei körében. A gyulladás MR-rel igazolt javulása 2 éven át fennmaradt.

Spondylitis ankylopoetica (AS, radiológailag igazolt axiális spondyloarthritis)

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, legalább 18 éves és legalább 4-es BASDAI indexszel rendelkező és legalább 4-es Patient's Assessment of Total Back Pain (a hátfájás beteg általi általános értékelése) pontszámot elért, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban értékelték. Mindkét vizsgálatot hosszú távú, akár 2 évig tartó kiterjesztés követett.

A SELECT-AXIS 1 vizsgálat egy 14 hetes, placebokontrollos vizsgálat volt 187, spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával, akik nem reagáltak megfelelően legalább két nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat, vagy azok a betegek számára ellenjavalltak voltak; és akik korábban még biológiai DMARD-kezelésben nem részesültek. A kiinduláskor a betegek átlagosan 14,4 éve szenvedtek tüneteket okozó spondylitis ankylopoeticában, és a betegek körülbelül 16%-a részesült valamilyen csDMARD-kezelésben is. A betegek napi egyszer 15 mg upadacitinibet vagy placebót kaptak. A 14. héten a placebocsoportba randomizált összes beteget átállították napi egyszeri 15 mg-os upadacitinibre. Az elsődleges végpont a 14. hétre az ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40) választ elért betegek aránya volt.

A SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálat egy 14 hetes, placebokontrollos vizsgálat volt 420, korábban bDMARD-kezelésben részesült, spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával (77,4%-uknál hatástalannak bizonyult a TNF-gátló- vagy interleukin-17-gátló- (IL-17i-) kezelés; 30,2%-uk nem tolerálta a kezelést; 12,9%-uk pedig két különböző bDMARD-kezelést kapott korábban, de hatástalanságot nem igazoltak). Kiinduláskor a betegeknél átlagosan 12,8 éve voltak jelen a spondylitis ankylopoetica tünetei, és a betegek körülbelül 31%-a részesült egyidejűleg valamilyen csDMARD-kezelésben. A betegek napi egyszer 15 mg upadacitinibet vagy placebót kaptak. A 14. héten a placebocsoportba randomizált összes beteget átállították napi egyszeri 15 mg-os upadacitinibre. Az elsődleges végpont a 14. hétre az ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40) választ elért betegek aránya volt.

A kezdetben upadacitinibre randomizált betegek közül a SELECT-AXIS 1 vizsgálatban a betegek 72%-a (67/93), a SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban a 77%-uk (163/211) folytatta a kezelést 2 éven át.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében a placebocsoportéhoz képest szignifikánsan nagyobb volt a 14. hétre ASAS40 választ elérő betegek aránya (11. táblázat). Az ASAS40 válaszban numerikus különbség volt megfigyelhető a kezelési csoportok között már a 2. héten a SELECT-AXIS 1 és a 4. héten a SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés az egyéni ASAS komponensekben (a betegségaktivitás a beteg általi általános megítélése, a hátfájás értékelése, gyulladás, mozgásfunkció) és a betegségaktivitásra utaló más értékekben, így a hsCRP-ben is megmutatkozó nagyobb mértékű javulást eredményezett a 14. hétre a placebohoz képest.

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés hatásosságát a nem, a kiindulási BMI, a spondylitis ankylopoetica tünetek fennállásának ideje, a kiindulási hsCRP és a korábbi bDMARD-kezelés az alsoportelemzés alapján nem befolyásolta.

11. táblázat Klinikai válasz

Vizsgálat	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naív		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
n	94	93	209	211
ASAS40 (betegek %-a, 95%-os CI) ^{a,b}				
14. hét	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Eltérés a placebohoz képest (95%-os CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20 (betegek %-a, 95%-os CI) ^a				
14. hét	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 részleges remisszió (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	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 (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	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
Az ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása (95%-os CI)				
14. hét	-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 szerinti inaktív betegség (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS szerinti kis betegségaktivitás (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	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 szerinti jelentős javulás (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^e

^a Az ASAS20 (ASAS40) válasz a 4 doménből (a beteg általános értékelése, hátfájás általános értékelése, mozgásfunkció és gyulladás) legalább 3-nál mutatkozó $\geq 20\%$ -os ($\geq 40\%$ -os) javulás, és az abszolút javulás a kiinduláshoz képest legalább ≥ 1 (≥ 2) egység (0-tól 10-ig terjedő skálán), és a fennmaradó domén esetén pedig nincs rosszabbodás (ASAS20 esetén $\geq 20\%$ -os és ≥ 1 egység rosszabbodása vagy ASAS40 esetén >0 egység rosszabbodása).

^b Elsődleges végpont

^c Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás

^d Multiplicitással kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo összehasonlítás

^e Összehasonlítás, nem multiplicitással kontrollált

^f Post-hoc elemzés a SELECT-AXIS 1 vizsgálat esetében, multiplicitással nem kontrollált

A bináris végpontok esetén a 14. heti elemzés eredményei nonreszponder imputáción (a SELECT-AXIS 1 vizsgálatban), illetve nonreszponder imputáción és többszörös imputáción (a SELECT-AXIS 2[AS] vizsgálatban) alapulnak. A folyamatos végpontok esetén a 14. heti eredmények – amelyeket ismételt mérések keverthetőségi modellek alkalmazásával kaptak – a legkisebb négyzetek szerinti, a kiinduláshoz viszonyított átlagos változáson alapulnak.

Mindkét vizsgálatban a hatásosság 2 éven át fennmaradt a 11. táblázatban bemutatott végpontok szerinti elemzés alapján.

A fizikális funkciókban mutatkozó válasz és egészséggel összefüggő mutatók

Mindkét vizsgálatban, a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten a mozgásfunkció kiinduláshoz viszonyított szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei a BASFI index alapján. A BASFI index szerinti javulás 2 éven át fennmaradt.

A SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten az abszolút hátfájás és az éjszakai hátfájás szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei. Az abszolút és az éjszakai hátfájás javulása 2 éven át fennmaradt.

A SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten az ASQoL alapján az egészséggel összefüggő életminőség, az ASAS egészségindex alapján pedig az általános egészségi állapot szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei. Az ASQoL és az ASAS egészségindex javulása 2 éven át fennmaradt.

Enthesitis

A SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült azon betegek, akiknél a vizsgálatba lépést megelőzően igazolt enthesitis volt jelen ($n=310$), a 14. héten az enthesitis kiinduláshoz viszonyított szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei a MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, Maastricht spondylitis ankylopoetica enthesitis pontszám) alapján. Az enthesitis javulása 2 éven át fennmaradt.

Gerincmobilitás

A SELECT-AXIS 2 (AS) vizsgálatban a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten a gerincmobilitás kiinduláshoz viszonyított szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei a BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, Bath-féle spondylitis ankylopoetica metrológiai index) alapján. A BASMI javulása 2 éven át fennmaradt.

A gyulladás objektív mérése

A gyulladásos jeleket MR vizsgálattal értékelték és a vizsgálat kezdetén megállapított gerinc SPARCC pontszám változásaként írták le. Mindkét vizsgálatban a 14. hétre a 15 mg-os upadacitinib kezelésben részesült betegek körében a gerinc gyulladásos jeleinek szignifikánsan nagyobb mértékű javulását

figyelték meg, mint a placebocsoport betegek körében. A vizsgálatban a gyulladás MR-rel igazolt javulása 2 éven át fennmaradt.

Óriássejtes arteritis

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban, a SELECT-GCA vizsgálatban értékelték olyan, legalább 50 éves betegeknél, akiknél újonnan kialakult vagy relabáló óriássejtes arteritis állt fenn. A SELECT-GCA egy 52 hetes vizsgálat volt, amelyben 428 beteget randomizáltak 2:1:1 arányban napi egyszeri 15 mg upadacitinibre, 7,5 mg upadacitinibre, illetve placebo-ra. Minden beteg kortikoszteroid (prednizon vagy prednizolon) háttérterápiát is kapott. A kortikoszteroid-dózist előre meghatározott módon fokozatosan csökkentették azzal a céllal, hogy az upadacitinibbel kezelt csoportokban 26 hét alatt, a placebocsoportban pedig 52 hét alatt 0 mg-ra építsék le. Az elsődleges végpont az 52. hétre tartós remissziót elérő betegek aránya volt. A remisszió definíció szerint az óriássejtes arteritis jeleinek és tüneteinek megszűnése volt a vizsgálat 12. és az 52. hete között, a protokollban előírt kortikoszteroid leépítési algoritmus követése mellett. Azok a betegek, akik idő előtt befejezték a vizsgálatot (akár az upadacitinib-karokon, akár a placebokaron), vagy akiknél adathiány állt fenn, a kezelésre nem reagálónak (nonrespondernek) minősültek. A vizsgálat része volt egy 52 hetes kiterjesztés, így a vizsgálat teljes időtartama legfeljebb 2 év volt.

Klinikai válasz

Az 52. hétre elért kortikoszteroid-kezelés nélküli, tartós remisszió szempontjából a 15 mg upadacitinib- és a 26 hét alatt leépített kortikoszteroid-kezelés superioritást mutatott a placebo- és az 52 hét alatt leépített kortikoszteroid-kezeléssel szemben (12. táblázat). Mind az 52. heti tartós remisszió, mind az 52. heti tartós teljes remisszió eredményei konzisztensek voltak az összetett végpontok eredményeivel. Az 52. hétre elért tartós remisszió (elsődleges végpont) esetében a betegek hasonló százalékat minősítették nonrespondernek mindkét karon – vagy a kezelés idő előtti abbahagyása (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) vagy adathiány miatt (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Az egyes alcsoportokban (nem, életkor, rassz, korábbi interleukin-6-gátló-terápia alkalmazása, újonnan kialakult vagy relabáló óriássejtes arteritis, kiindulási kortikoszteroid-dózis, valamint óriássejtes arteritis polymyalgia rheumaticával vagy anélkül) a kezelés hatása konzisztens volt a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

Az óriássejtes arteritis legalább egyszeri fellángolását szignifikánsan kisebb arányban tapasztalták a betegek a 15 mg upadacitinib- és a 26 hét alatt leépített kortikoszteroid-dózis mellett, mint a placebo és az 52 hét alatt leépített kortikoszteroid-dózis esetén. Ezen kívül a fellángolás kockázata az upadacitinib-karon szignifikánsan kisebb volt, mint a placebokaron – az 52 hét alatt az első fellángolásig eltelt idő alapján mérve (12. táblázat).

12. táblázat Klinikai válasz a SELECT-GCA vizsgálatban

Kezelési csoport	PBO + 52 hét alatt leépített kortikoszteroid-dózis n=112	UPA 15 mg + 26 hét alatt leépített kortikoszteroid-dózis n=209	Kezelési különbség (95%-os CI)
Tartós remisszió az 52. héten ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3; 27,8)
Tartós teljes remisszió az 52. héten ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3; 30,2)
Teljes remisszió az 52. héten ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4; 40,2)
Teljes remisszió a 24. héten ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7; 31,9)
A GCA első fellángolásáig eltelt idő az 52 hét során ^d			0,57 ^{e,g} (0,399; 0,826)
Az 52 hét során egy vagy több GCA-fellángolást tapasztaló betegek ^d	55,6%	34,3%	0,47 ^{e,h} (0,29; 0,74)

Rövidítések: ESR = vörösvértest-süllyedés; GCA = óriássejtes arteritis; hsCRP = C-reaktív protein nagy szenzitivitású mérési eredménye; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a A tartós remisszió definíciója: a 12. és az 52. hét között a GCA jeleinek és tüneteinek megszűnése, valamint a kortikoszteroid-dózis protokollban előírt leépítésének a betartása.

^b A tartós teljes remisszió definíciója: a 12. és az 52. hét között a GCA jeleinek és tüneteinek megszűnése, a 12. és az 52. hét között az ESR normalizálódása (≤ 30 mm/óra. Ha az ESR >30 mm/óra és az emelkedés nem a GCA-nak tulajdonítható, ez a kritérium még teljesülhet), a 12. és az 52. hét között a hsCRP normalizálódása <1 mg/dl értékre, ≥ 1 mg/dl értékre történő emelkedés nélkül (2 egymást követő vizsgálaton), valamint a kortikoszteroid-dózis protokollban előírt leépítésének a betartása.

^c A teljes remisszió definíciója: a GCA jeleinek és tüneteinek megszűnése, az ESR normalizálódása (≤ 30 mm/óra értékre. Ha az ESR >30 mm/óra és az emelkedés nem a GCA-nak tulajdonítható, ez a kritérium még teljesülhet), a hsCRP normalizálódása <1 mg/dl értékre, valamint a kortikoszteroid-dózis protokollban előírt leépítésének a betartása.

^d A GCA-fellángolás definíciója: olyan esemény, amely a GCA jeleinek vagy tüneteinek kiújulásával vagy az ESR (a GCA-nak tulajdonítható) >30 mm/óra értékével jelentkezik, és a kortikoszteroid-dózis emelését teszi szükségessé. Továbbá ez csak abban az esetben minősül fellángolásnak, ha a betegnél előzőleg már teljesült a következő 3 kritérium mindegyike: nincsenek jelen a GCA jelei és tünete, az ESR értéke normális, valamint nincs emelés a kortikoszteroid-dózisban. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél egy vizsgálat során sem teljesült mind a 3 kritérium, úgy tekintik, hogy a kiinduláskor állt fenn GCA-fellángolás. Az első GCA-fellángolásig eltelt időt attól az időponttól számítják, amikor mindhárom fenti kritérium teljesült. Azokat a vizsgálati alanyokat, akiknél mind a 3 fenti kritérium teljesült, de soha nem tapasztaltak GCA-fellángolást, az utolsó vizsgálaton cenzorálták.

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Relatív hazard

^h Esélyhányados

Kumulatív kortikoszteroid-dózis

Azon betegeknél, akiket végig követtek az 52 hetes vizsgálatban, a kumulatív kortikoszteroid-expozíció az 52. héten szignifikánsan kisebb volt a 15 mg upadacitinib alkalmazása és a kortikoszteroid-dózis 26 hét alatti leépítése esetén, mint a placebo alkalmazása és a kortikoszteroid-dózis 52 hét alatti fokozatos leépítése esetén (medián érték: 1615 mg vs. 2882 mg). A kumulatív kortikoszteroid-dózis szempontjából az upadacitinib-kar és a placebocar összehasonlítását befolyásolja a kortikoszteroid-dózis két eltérő, előre meghatározott leépítési protokollja.

Az egészséggel összefüggő életminőség mutatói

A fáradtságot a FACIT fáradtságra vonatkozó pontszámával (FACIT-Fatigue score, FACIT-F) értékelték. A 15 mg upadacitinib alkalmazása és a kortikoszteroid-dózis 26 héten át történő leépítése esetén a betegek az 52. héten a FACIT fáradtságra vonatkozó pontszámának a kiinduláshoz viszonyított szignifikáns javulását tapasztalták a placebo alkalmazásához és a kortikoszteroid-dózis 52 héten át történő leépítéséhez képest (4,0; 95%-os CI: 1,33; 6,76).

Az egészséggel összefüggő életminőséget az SF-36 kérdőívvel értékelték. A 15 mg upadacitinib alkalmazása és a kortikoszteroid-dózis 26 hét alatti leépítése esetén a betegek az 52. héten az SF-36 fizikai tevékenységeket felmérő rész összpontszámának a kiinduláshoz viszonyított szignifikáns javulását tapasztalták a placebo alkalmazásához és a kortikoszteroid-dózis 52 héten át történő leépítéséhez képest (3,75; 95%-os CI: 1,39; 6,11).

Atópiás dermatitis

A napi egyszeri 15 mg és 30 mg upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus klinikai vizsgálatban (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 és AD UP) értékelték, összesen 2782 (12 éves és idősebb) beteg bevonásával. Az upadacitinib értékelését 542 (az elsődleges elemzésben 344) gyermek és serdülő és 2240 felnőtt betegnél végezték el, akik közepesen súlyos vagy súlyos, lokális hatású gyógyszerrel nem megfelelően kezelhető atópiás dermatitisben (AD) szenvedtek. A kiindulásnál a betegek esetében a következők mindegyikének teljesülnie kellett: a vizsgáló globális értékelése szerinti (validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis, vIGA-AD) pontszám ≥ 3 az AD-t (erythema, induratio/papulaképződés és nedvedzés/pörkösödés) átfogóan értékelő 0-tól 4-ig terjedő, a súlyossággal növekvő pontszámú skálán; az ekzema kiterjedését és súlyosságát jelző index (Eczema Area and Severity Index, EASI) pontszáma ≥ 16 (összetett pontszám, amely az erythema, az oedema/papulaképződés, a vakarásnyomok és a lichenificatio kiterjedését és súlyosságát értékeli 4 különböző testtájon), legalább $\geq 10\%$ testfelületi (BSA-) érintettség, valamint a heti átlagos legrosszabb pruritus numerikus értékelő skála (Numerical Rating Scale, NRS) pontszáma ≥ 4 .

A betegek mindhárom vizsgálatban napi egyszer kaptak 15 mg-os vagy 30 mg-os upadacitinib-dózt, illetve placebót, 16 héten keresztül. Az AD UP vizsgálatban a betegek egyidejűleg lokális kortikoszteroid-kezelésben is részesültek. A kettős vak időszak befejezése után az eredetileg upadacitinib-csoportba randomizált betegeknél ugyanazt a dózist alkalmazták a 260. hétig. A placebo-csoportba randomizált betegeket 1:1 arányban újra randomizálták 15 mg-os vagy 30 mg-os upadacitinib-kezelésre a 260. hétig.

Kiindulási betegjellemzők

A monoterápiás vizsgálatokban (MEASURE UP 1 és 2) a betegek 50,0%-ának volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 3 (közepesen súlyos) és 50,0%-uknak volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 4 (súlyos). Az átlag kiindulási EASI pontszám 29,3, az átlag kiindulási heti legrosszabb pruritus NRS pedig átlagosan 7,3 volt. A lokálisan alkalmazott kortikoszteroiddal együtt adott upadacitinib vizsgálatában (AD UP) a betegek 47,1%-ának volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 3 (közepesen

súlyos) és 52,9%-uknak volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 4 (súlyos). Az átlag kiindulási EASI pontszám 29,7, az átlag kiindulási heti legrosszabb pruritus NRS pedig átlagosan 7,2 volt.

Klinikai válasz

Monoterápiás (MEASURE UP 1 és MEASURE UP 2) és lokális kortikoszteroiddal kombinációban alkalmazott upadacitinib (AD UP) vizsgálatok

A placebohoz képest a 15 mg vagy 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb hányada ért el vIGA-AD 0 vagy 1 pontszámot, EASI 75 választ vagy ≥ 4 pontos javulást a legrosszabb pruritus NRS esetében a 16. héten. A bőrtünetek és a viszketés gyors javulását szintén elérték (lásd 13. táblázat).

Az 1. ábra az EASI 75 választ elérő betegek arányát mutatja, valamint a kiinduláskori legrosszabb pruritus NRS átlagos százalékos változását a 16. hétig MEASURE UP 1 és 2 vizsgálatban.

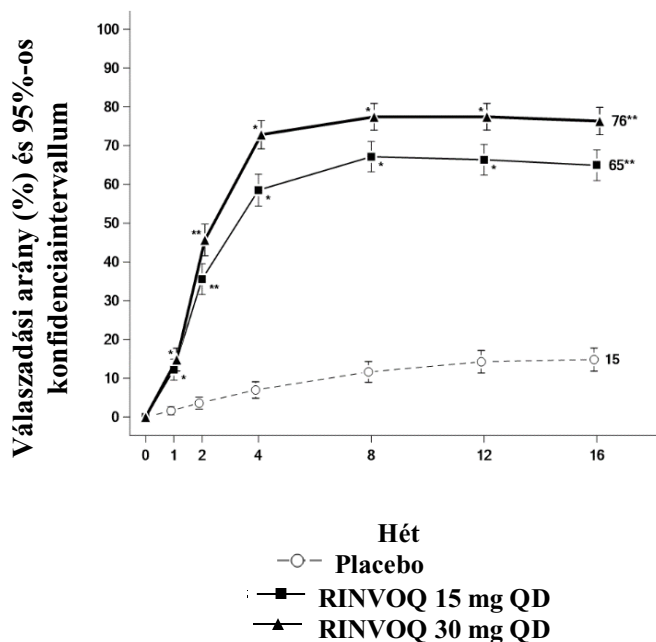
13. táblázat Az upadacitinib hatásossági eredményei

Vizsgálat	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomizált alanyok száma	281	281	285	278	276	282	304	300	297
16. heti végpontok, klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (elsődleges társvégpont)	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 (elsődleges társvégpont)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
Legrosszabb pruritus NRS ^c (≥ 4 pontos javulás)	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)
Korai hatáskezdeti végpontok, klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)									
EASI 75 ^a (2. hét)	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)
Legrosszabb pruritus NRS (≥ 4 pontos javulás az 1. héten) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak vagy akiknél adathiány állt fenn, nonreszpondernek minősültek. Azoknak a betegeknek a száma és százalékos aránya, akik mentő terápiát kaptak, és akiket ezért nonreszpondernek minősítettek az EASI 75 és vIGA-AD 0/1 szempontjából a 16. héten, a placebo, a 15 mg upadacitinib és a 30 mg upadacitinib csoportban sorrendben a következő volt: 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16									

Vizsgálat	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
	(5,6%) a MEASURE UP 1 vizsgálatban; 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) a MEASURE UP 2 vizsgálatban; és 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) az AD UP vizsgálatban.		
^a	A randomizált alanyok száma alapján		
^b	Klinikai választ mutató beteg (responder) definíció szerint az a beteg, akinél a vIGA-AD pontszám 0 vagy 1 („tünetmentes” vagy „majdnem tünetmentes”), és a csökkenés ≥ 2 pont a 0–4 pontos skálán.		
^c	Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (a legrosszabb pruritus NRS ≥ 4 a kiindulásnál)		
^d	Statistikailag szignifikáns vs. placebo, $p < 0,001$ értékkel		
^e	$p < 0,001$ vs. placebo, multiplicitáskontroll nélkül		
^f	A placebóval összehasonlítva már az upadacitinib 30 mg-os dózisának alkalmazása utáni 1. napon, valamint az upadacitinib 15 mg-os dózisának alkalmazása utáni 2. napon statisztikailag szignifikáns javulás volt látható a MEASURE UP 1 és 2 vizsgálatban		

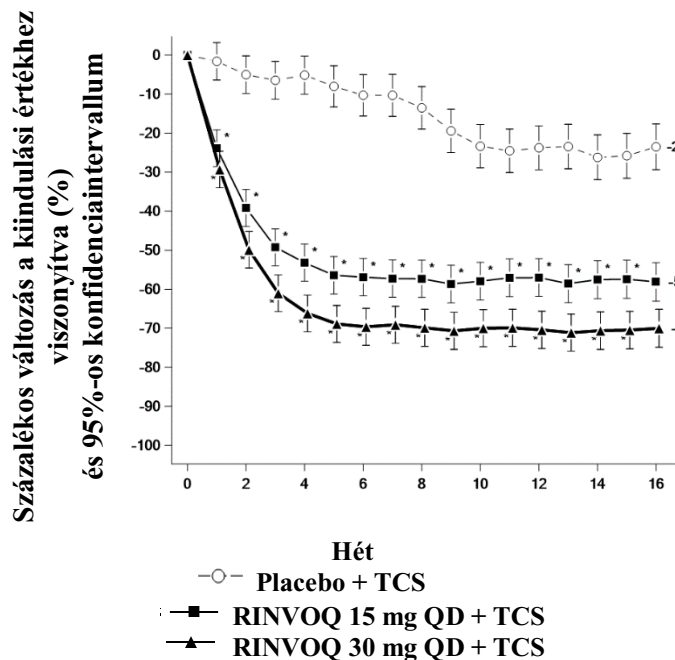
1. ábra: Az EASI 75 választ és a kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos változást elérő betegek aránya a legrosszabb pruritus NRS esetében a MEASURE 1 és MEASURE 2 vizsgálatban

EASI 75 választ elérő betegek aránya



*: $p < 0,001$ vs. placebo, multiplicitáskontroll nélkül
 **: statisztikailag szignifikáns vs. placebo, $p < 0,001$

A kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos változás a legrosszabb pruritus NRS esetében



*: $p < 0,001$ vs. placebo, multiplicitáskontroll nélkül
 **: statisztikailag szignifikáns vs. placebo, $p < 0,001$

A különböző alcsoportokban (testtömeg, életkor, nem, rassz és immunszuppresszánsal végzett korábbi szisztémás kezelés) a kezelési hatás konzisztens volt a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

A 16. hétig elért eredmények megmaradtak az 52. hétig a 15 mg-os vagy 30 mg-os upadacitinibbel kezelt betegek esetében.

14. táblázat Betegek által jelentett eredmények upadacitinib esetében a 16. héten

Vizsgálat	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Randomizált alanyok száma	281	281	285	278	276	282
Klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)						
ADerm-SS bőrfájdalom (≥ 4 pontos javulás) ^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 alvás (≥ 12 pontos javulás) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
HADS szorongás <8 és HADS depresszió <8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)
Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = dermatológiai életminőség mutató; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) = kórházi szorongás és depresszió skála. Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak vagy akiknél adathiány állt fenn, nonreszpondernek minősültek. A megadott küszöbértékek megfelelnek a minimális klinikailag jelentős különbségnek (Minimal Clinically Important Difference, MCID), és a klinikai válasz meghatározására szolgáltak. ^a Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (értékelési pontszám > MCID a kiindulásnál). ^b Az ADerm-IS alvásparaméter a következőket értékeli: elalvási nehézség, az alvásra kifejtett hatás és az AD miatti éjszakai felébredés. ^c Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (DLQI >1 a kiindulásnál). ^d Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (HADS szorongás ≥ 8 vagy HADS depresszió ≥ 8 a kiindulásnál) ^e Statisztikailag szignifikáns vs. placebo, p <0,001						

Colitis ulcerosa

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték: két replikált indukciós vizsgálatban (UC-1 [U-ACHIEVE Induction] és UC-2 [U-ACCOMPLISH]) és egy fenntartó vizsgálatban (UC-3 [U-ACHIEVE Maintenance]). Ezenkívül az upadacitinib biztonságosságát és hatásosságát egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban, az UC-4 (U-ACTIVATE) vizsgálatban is értékelték.

A betegségaktivitást az adaptált Mayo-pontszám (aMS, Mayo pontozási rendszer az Physician's Global Assessment [PGA] kihagyásával) alapján értékelték, amely 0-tól 9-ig terjedt, és amely három (0-tól [normál] 3-ig [legsúlyosabb] terjedő) alpontszámból tevődött össze: székletürítési gyakoriság alpontszám (SFS), rectalis vérzés alpontszám (RBS) és központilag értékelt endoszkópia alpontszám (ES).

Indukciós vizsgálatok (UC-1 és UC-2)

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatokban 988 (473, illetve 515) beteget randomizáltak 8 héten át napi egyszeri 45 mg upadacitinibre vagy placebóra 2:1 arányban; adataikkal végezték a hatásossági elemzést. Valamennyi bevont beteg közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedett, amit 5–9 aMS-pontszámként és 2-es vagy 3-as ES-ként definiáltak, és mindegyiküknél korábbi terápiás sikertelenség állt fenn, ideértve a hagyományos és/vagy valamely biológiai terápiára adott nem megfelelő terápiás választ, a terápiás válasz megszűnését vagy a nem tolerált kezelést. A betegek 52%-ánál (246/473), illetőleg 51%-ánál (262/515) fordult elő legalább egy korábbi sikertelen biológiai kezelés (korábbi biológiai terápiás sikertelenség). Hagyományos (de nem biológiai) terápia korábbi sikertelensége állt fenn a betegek 48%-ánál (227/473), illetőleg 49%-ánál (253/515) (korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül).

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatban a kiinduláskor a betegek 39%-a, illetőleg 37%-a kapott kortikoszteroidot, 1,1%-a és 0,6%-a metotrexátot, valamint 68%-a és 69%-a aminoszalicilátot. Tiopurin egyidejű alkalmazása nem volt megengedett a vizsgálatok ideje alatt. A betegségaktivitás a betegek 61%, illetőleg 60%-ánál közepesen súlyos (aMS ≥ 5 , ≤ 7) volt, 39%, illetőleg 40%-ánál pedig súlyos (aMS > 7) volt.

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió volt a 8. héten. A 15. táblázat mutatja az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontokat, beleértve a klinikai választ, a nyálkahártyagyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulást és a mély nyálkahártya-gyógyulást.

15. táblázat Az elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a 8. héten az UC-1 és UC-2 indukciós vizsgálatban

Végpont	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n = 154	UPA 45 mg n = 319	Kezelési különbség (95%-os CI)	PBO n = 174	UPA 45 mg n = 341	Kezelési különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klinikai válasz^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Nyálkahártya-gyógyulás^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Mély nyálkahártya-gyógyulás^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Rövidítések: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptált Mayo-pontszám a Mayo pontozási rendszer alapján (a Physician's Global Assessment [PGA] kihagyásával), amely 0-tól 9-ig terjed, és amely három (0-tól [normál] 3-ig [legsúlyosabb] terjedő) alpontszámból tevődik össze: székletürítési gyakoriság alpontszám (SFS), rectalis vérzés alpontszám (RBS) és központilag értékelt endoszkópia alpontszám (ES).

⁺ Az UC-1 és UC-2 vizsgálatban a „Korábbi biológiai terápiás sikertelenség” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 78, illetőleg 89 volt, az upadacitinib 45 mg csoportban pedig 168, illetőleg 173; az UC-1 és UC-2 vizsgálatban a „Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 76, illetőleg 85 volt, az upadacitinib 45 mg csoportban pedig 151, illetőleg 168.

^{*} p <0,001, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)

^a aMS szerint: SFS ≤1 és nem nagyobb a kiindulási pontszámnál, RBS = 0, ES ≤1 granulálódás nélkül

^b aMS szerint: ≥2 pontos és ≥30%-os csökkenés a kiinduláshoz képest, és az RBS ≥1 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy ha az RBS abszolút értéke ≤1.

^c ES ≤1 granulálódás nélkül

^d ES ≤1 granulálódás nélkül és Geboes-pontszám ≤3,1 (ami azt mutatja, hogy a kripták <5%-ánál van jelen neutrofilinfiltráció, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)

^e ES = 0, Geboes-pontszám <2 (ami azt mutatja, hogy nem található neutrofilejt a kriptákban vagy a lamina propria rétegben, továbbá nem emelkedett az eozinofilek száma, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)

Betegségaktivitás és tünetek

A részleges adaptált Mayo-pontszám (paMS) SFS- és RBS-pontszámból áll. A paMS szerint tüneti válasznak minősül a ≥1 pontos és ≥30%-os csökkenés a kiinduláshoz képest, és az RBS ≥1 pontos csökkenése, vagy ha az RBS abszolút értéke ≤1. A placebocsoporthoz képest már a 2. héten jelentkezett a paMS szerinti, statisztikailag jelentős javulás (UC-1: 60,1% vs. 27,3% és UC-2: 63,3% vs. 25,9%).

Kiterjesztett indukció

Az UC-1 és UC-2 vizsgálatból összesen 125 olyan beteg, akinél a 8 héten át tartó napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelés mellett nem jelentkezett klinikai válasz, továbblépett egy 8 hetes nyílt, kiterjesztett indukciós időszakba. A további 8 hetes (összesen 16 hetes) napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelést követően a betegek 48,3%-ánál jelentkezett aMS szerinti klinikai válasz. A 16 héten át tartó, napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelésre reagáló betegek közül a 15 mg-os fenntartó upadacitinib-kezelés mellett az 52. héten 35,7%-nál maradt fenn az aMS szerinti klinikai válasz, és 19,0%-uk ért el aMS szerinti klinikai remissziót. A 30 mg-os fenntartó upadacitinib-kezelés mellett ez az arány 66,7%, illetőleg 33,3% volt.

Fenntartó vizsgálat (UC-3)

Az UC-3 hatásossági elemzésének keretében 451 olyan beteget értékelték, akiknél a napi egyszeri 45 mg-os indukciós upadacitinib-kezelés mellett a 8. héten tapasztalható volt aMS szerinti klinikai válasz. Ezeket a betegeket 15 mg vagy 30 mg upadacitinib-kezelésre vagy placebóra randomizálták további 52 hét erejéig.

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió volt az 52. héten. A 16. táblázat mutatja a kulcsfontosságú másodlagos végpontokat, többek között a klinikai remisszió fenntartását, a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót, a nyálkahártya-gyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulást és a mély nyálkahártya-gyógyulást.

16. táblázat Az elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya az 52. héten az UC-3 fenntartó vizsgálatban

	PBO n = 149	UPA 15 mg n = 148	UPA 30 mg n = 154	Kezelési különbség 15 mg vs. PBO (95%-os CI)	Kezelési különbség 30 mg vs. PBO (95%-os CI)
Klinikai remisszió^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Klinikai remisszió fenntartása^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)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség	n = 22 13,6%	n = 17 76,5%	n = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül	n = 32 28,1%	n = 30 49,4%	n = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^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)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség	n = 22 13,6%	n = 17 70,6%	n = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül	n = 32 28,1%	n = 30 49,4%	n = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Nyálkahártya-gyógyulás^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Mély nyálkahártya-gyógyulás^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Rövidítések: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptált Mayo-pontszám, a Mayo pontozási rendszer alapján (a Physician's Global Assessment [PGA] kihagyásával), amely 0-tól 9-ig terjed, és amely három (0-tól [normál] 3-ig [legsúlyosabb] terjedő) alpontszámból tevődik össze: székletürítési gyakoriság alpontszám (SFS), rectalis vérzés alpontszám (RBS) és központilag értékelt endoszkópia alpontszám (ES).

⁺A „Korábbi biológiai terápiás sikertelenség” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 81, az upadacitinib 15 mg csoportban 71, az upadacitinib 30 mg csoportban pedig 73 volt. A „Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 68, az upadacitinib 15 mg csoportban 77, az upadacitinib 30 mg csoportban pedig 81 volt.

* p < 0,001, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)

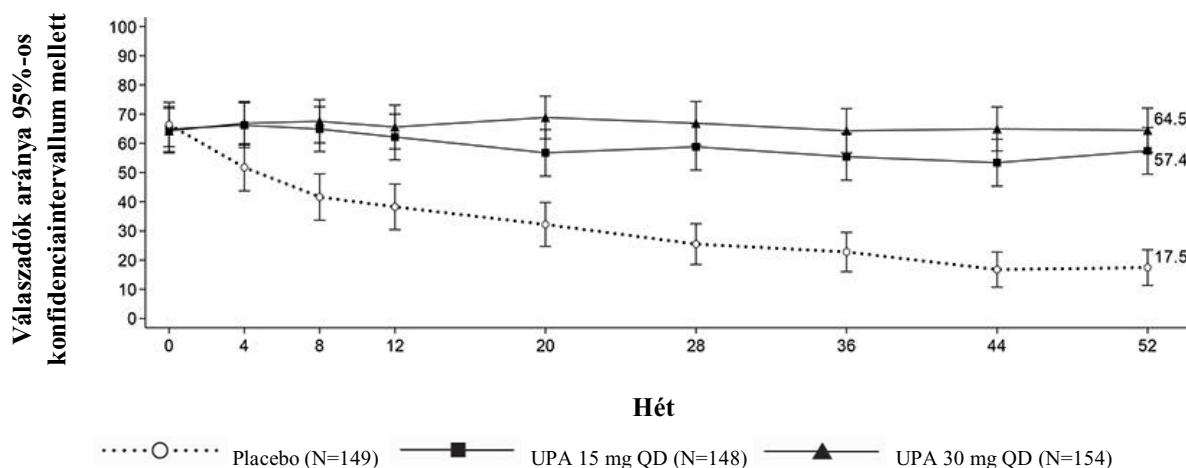
^a aMS szerint: SFS ≤ 1 és nem nagyobb a kiindulási pontszámnál, RBS = 0, ES ≤ 1 granulálódás nélkül

- ^b aMS szerinti klinikai remisszió az 52. héten azon betegek körében, akik az indukciós kezelés végén klinikai remisszióban voltak
- ^c aMS szerinti klinikai remisszió az 52. héten, és az 52. hét előtt közvetlenül ≥ 90 napig fennálló kortikoszteroid-mentesség azon betegek körében, akik az indukciós kezelés végén klinikai remisszióban voltak
- ^d ES ≤ 1 granulálódás nélkül
- ^e ES ≤ 1 granulálódás nélkül, és Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (ami azt mutatja, hogy a kripták $<5\%$ -ánál van jelen neutrofil-infiltráció, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)
- ^f ES = 0, Geboes-pontszám <2 (ami azt mutatja, hogy nem található neutrofilejt a kriptákban vagy a lamina propria rétegben, továbbá nem emelkedett az eozinofilek száma, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)

Betegségtünetek

A paMS szerinti tüneti remisszió, ami definíció szerint azt jelenti, hogy az SFS ≤ 1 és az RBS = 0, az idő előrehaladtával, egészen az 52. hétig, mind a napi egyszeri 15 mg, mind a napi egyszeri 30 mg upadacitinib-kezelés mellett több betegnél alakult ki, mint a placebo csoportban (2. ábra).

2. ábra A részleges adaptált Mayo-pontszám szerint tüneti remissziót elérő betegek aránya az idő előrehaladtával az UC-3 fenntartó vizsgálatban



Endoszkópos értékelés

Az endoszkópos remisszió (a nyálkahártya endoszkóppal megfigyelhető normalizálódása) definíció szerint: ES = 0. A 8. héten a napi egyszeri 45 mg upadacitinibbel kezelt betegek a placebo csoportban kezelt betegekhez képest jelentősen nagyobb arányban értek el endoszkópos remissziót (UC-1: 13,7% vs. 1,3%; UC-2: 18,2% vs. 1,7%). Az UC-3 vizsgálatban az 52. héten a napi egyszeri 15 mg vagy 30 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek a placebo csoportban kezelt betegekhez képest jelentősen nagyobb arányban számoltak be endoszkópos remisszióról (24,2% és 25,9% vs. 5,6%). Az indukció végére mucosális gyógyulást elérő betegek körében a nyálkahártya-gyógyulás fennmaradása az 52. héten (ES ≤ 1 , granulálódás nélkül) jelentősen nagyobb arányban volt megfigyelhető a napi egyszeri 15 mg vagy 30 mg upadacitinib-kezelésben részesülőknél, mint a placebo csoportban (61,6%; 69,5%; 19,2%).

Életminőség

Az upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb és klinikailag jelentősebb javulás volt megfigyelhető az IBDQ (Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív) összpontszáma alapján a placebo csoportéhoz képest. Mind a 4 alpontszámában javulást figyeltek meg: szisztémás tünetek (többek között fáradtság), szociális funkció, emocionális funkció and béltünetek (többek között hasi fájdalom

és sürgető székelési inger). A 8. héten az IBDQ-összpontszám változása a kiinduláshoz képest a napi egyszeri 45 mg upadacitinibbel kezelt betegekénél 55,3, míg a placebocsoport esetében 21,7 volt az UC-1 vizsgálatban, illetőleg 52,2 és 21,1 az UC-2 vizsgálatban. Az 52. héten az IBDQ-összpontszám változása a kiinduláshoz képest a napi egyszeri 15 mg upadacitinibbel kezelt betegekénél 49,2, 30 mg upadacitinib mellett 58,9, a placebocsoport esetében pedig 17,9 volt.

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálat (UC-4)

Az UC-3 vizsgálatban az aMS szerinti klinikai remissziót 1 év alatt elérő betegek azonos dózissal folytathatták a kezelést a kiterjesztett vizsgálatban (UC-4). Az UC-4 vizsgálat kezdetekor a 15 mg, illetve 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek közül 96, illetve 146 beteg volt klinikai remisszióban, míg 49, illetve 82 beteg volt endoszkópos remisszióban. Ez a betegcsoport részben, de nem teljesen átfedést mutat az UC-3 fenntartó vizsgálatban az 52. héten a végpontokat elérő betegek arányát bemutató, fenti táblázatban megjelenített betegcsoporttal. Azon betegek közül, akik az UC-3 vizsgálatban az aMS szerinti remissziót érték el 1 év alatt, és rendelkeznek 96 hetes adatokkal, 55/70 (78,6%), illetve 75/89 (84,3%) beteg esetében maradt fenn a klinikai remisszió, és 22/34 (64,7%), illetve 40/54 (74,1%) beteg esetében maradt fenn az endoszkópos remisszió a kiterjesztés során végzett 96 hetes, 15 mg-os és 30 mg-os upadacitinib-kezelés után.

Az UC-3 vizsgálatot befejező (1 év), és 96 hetes adatokkal rendelkező betegek közül a kiterjesztett vizsgálatba bevont betegek esetében az IBDQ-összpontszám, valamint az IBDQ-részpontszámok javulása fennmaradt az UC-4 vizsgálat 96 hete alatt.

Az upadacitinibbel történő hosszú távú kezelés biztonságossági profilja hasonló volt a placebokontrollos időszakban megfigyelt biztonságossági profilhoz.

Crohn-betegség

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték: két indukciós vizsgálatban (CD-1 [U-EXCEED] és CD-2 [U-EXCEL]), amelyeket egy 52 hetes fenntartó és hosszú távú kiterjesztett vizsgálat, a CD-3 (U-ENDURE) követett. Az elsődleges társvégpontok a CD-1 és a CD-2 vizsgálatban a 12. heti klinikai remisszió és endoszkópos válasz, illetve a CD-3 vizsgálatban az 52. heti klinikai remisszió és endoszkópos válasz voltak.

A bevont betegek 18 és 75 év közöttiek voltak, közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben (CD) szenvedtek, amely definíció szerint átlagosan napi legalább 4 nagyon lágy vagy folyékony székletürítés (SF) és/vagy átlagosan napi legalább 2 pontos hasi fájdalom pontszám (APS) és legalább 6 pontos érték a központilag ellenőrzött egyszerűsített endoszkópos Crohn-betegség pontszám (SES-CD) alapján, vagy legalább 4 pontos érték izolált ileummegbetegedés esetén, bélszűkület kivételével. A CD vizsgálatokból kizárták a tünetekkel járó bélszűkületben szenvedő betegeket.

Indukciós vizsgálatok (CD-1 és CD-2)

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatban 1021 beteget (495, illetve 526 beteget) randomizáltak 12 hetes, napi egyszeri 45 mg dózisú upadacitinib- vagy placebokezelésre, 2:1 kezelési arányban.

A CD-1 vizsgálatban az összes beteg nem reagált megfelelően egy vagy több biológiai gyógyszerre, vagy nem tolerálta azokat (korábbi biológiai terápiás sikertelenség). Ezek közül a betegek közül 61% (301/495) kettő vagy több biológiai terápiára nem reagált megfelelően, vagy nem tolerálta azokat.

A CD-2 vizsgálatban a betegek 45%-a (239/526) nem reagált megfelelően egy vagy több biológiai terápiára, vagy nem tolerálta azokat (korábbi biológiai terápiás sikertelenség), és 55% (287/526) a hagyományos terápiára nem reagált megfelelően, vagy azt nem tolerálta, de a biológiai terápiára ez nem volt igaz (korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül).

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatban a kiinduláskor a betegek 34%-a, illetve 36%-a szedett kortikoszteroidot, 7%-uk, illetve 3%-uk szedett immunmodulátort és 15%-uk, illetve 25%-uk szedett aminoszalicilátot.

A kiinduláskor kortikoszteroidot szedő betegek mindkét vizsgálatban a 4. héten kezdték el a kortikoszteroid-dózis fokozatos csökkentését.

Mindkét vizsgálat magába foglalt egy 12 hetes kiterjesztett kezelési szakaszt, amelyben a napi egyszer 45 mg upadacitinibbel kezelt és a 12. héten az SF/APS alapján klinikai választ el nem érő betegek (az átlagos napi nagyon lágy vagy folyékony SF $\geq 30\%$ -os csökkenése és/vagy az átlagos napi APS $\geq 30\%$ -os csökkenése, és egyik sem nagyobb érték a kiindulásinál) napi egyszer 30 mg upadacitinibet kaptak.

Klinikai betegségaktivitás és tünetek

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatban a 12. héten placebóval összehasonlítva a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a klinikai remisszió elsődleges társvégpontot (17. táblázat). A hatáskezdet gyors volt, már a 2. héten kialakult (17. táblázat).

A 45 mg upadacitinibbel kezelt betegek mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást tapasztaltak a fáradtság tekintetében a kiinduláshoz viszonyítva a FACIT-F pontszám alapján a 12. héten értékelve, placebóval összehasonlítva.

Endoszkópos értékelés

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatban placebóval összehasonlítva a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el az endoszkópos válasz elsődleges társvégpontot a 12. héten (17. táblázat). A CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban placebóval összehasonlítva (0%, illetve 5%) a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek nagyobb aránya érte (14%, illetve 19%) el a 0 és 2 közötti SES-CD pontszámot.

17. táblázat: Az elsődleges és további hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a CD-1 és CD-2 indukciós vizsgálatokban

Vizsgálat	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Kezelési csoport	PBO n=171	UPA 45 mg n=324	Kezelési különbség (95%-os CI)	PBO n=176	UPA 45 mg n=350	Kezelési különbség (95%-os CI)
Elsődleges társvégpontok a 12. héten						
Klinikai remisszió^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség				n=78 14%	n=161 47%	33% (22, 44)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül				n=98 29%	n=189 54%	26% (14, 37)
Endoszkópos válasz^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség				n=78 9%	n=161 38%	29% (19, 39)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül				n=98 16%	n=189 52%	36% (25, 46)

További végpontok a 12. héten						
Klinikai remisszió CDAI alapján ^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Klinikai válasz (CR-100) ^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió ^{a,e}	n=60 7%	n=108 37%	30% (19, 41)*	n=64 13%	n=126 44%	33% (22, 44)*
Endoszkópos remisszió ^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Nyálkahártya-gyógyulás ^g	n=171 0%	n= 322 17%	17% (13, 21)***	n=174 5%	n=349 25%	20% (14, 25)***
Korai végpontok						
Klinikai remisszió a 4. héten ^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 a 2. héten ^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Rövidítések: PBO = placebo, UPA = upadacitinib
* p <0,001, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)
** p <0,01 korrigált kezelési különbség (95%-os CI)
*** Nominális p <0,001 UPA vs. PBO összehasonlítás, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)
^a Átlagos napi SF ≤2,8 és APS ≤1,0 és egyik sem magasabb érték, mint a kiindulási
^b >50%-os SES-CD csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest (vagy az indukciós vizsgálatban 4-es kiindulási SES-CD pontszámú betegek esetében legalább 2 pontos csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest)
^c CDAI <150
^d CDAI legalább 100 pontos csökkenése a kiindulástól
^e Szteroidkezelés megszakítása és klinikai remisszió elérése a kiinduláskor szteroidot szedő betegeknél
^f SES-CD ≤4 és legalább 2 pontos csökkenés a kiindulástól, >1 alpontszám nélkül az összes egyéni változóban
^g 0 pontos SES-CD fekélyes felszín alpontszám a kiinduláskor ≥1 SES-CD fekélyes felszín alpontszámú betegeknél

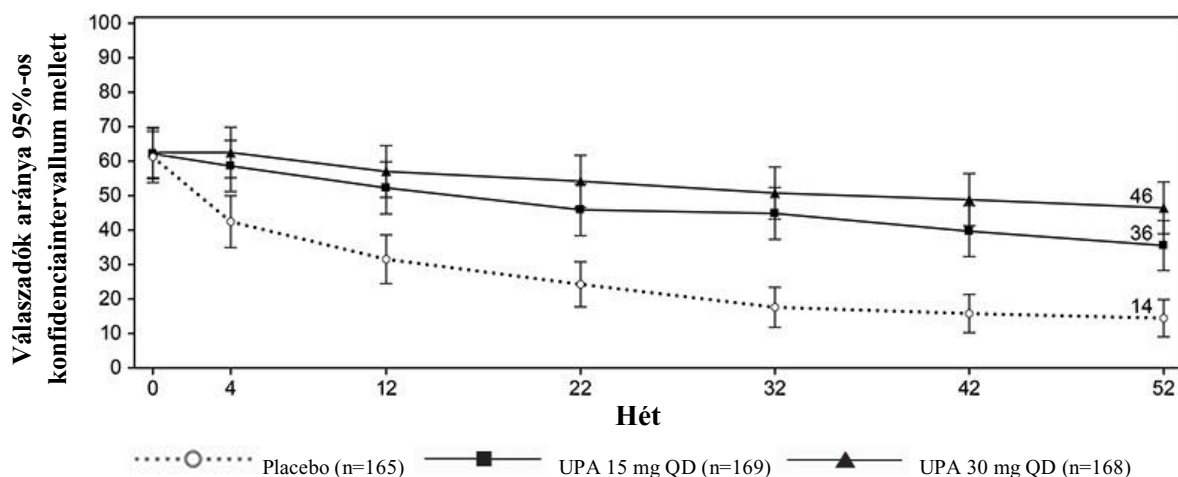
Fenntartó vizsgálat (CD-3)

A CD-3 vizsgálat hatásossági elemzése 502 olyan beteget értékelt, akik az SF/APS alapján klinikai választ értek el a 12 hetes, napi egyszer 45 mg dózisú upadacitinib indukciós kezeléssel. A betegeket újra randomizálták 52 hetes, napi egyszeri 15 mg vagy 30 mg dózisú upadacitinib fenntartó kezelésre vagy placebokezelésre.

Klinikai betegségaktivitás és tünetek

A 15 mg vagy 30 mg dózisú upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a klinikai remisszió elsődleges társvégpontot az 52. héten a placebóval összehasonlítva (3. ábra, 18. táblázat).

3. ábra: A CD-3 fenntartó vizsgálatban klinikai remissziót elért betegek aránya



A 30 mg upadacitinibbel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást tapasztaltak a fáradtság tekintetében a kiinduláshoz viszonyítva a FACIT-F pontszám alapján az 52. héten értékelve, placebóval összehasonlítva.

18. táblázat: A CD-3 fenntartó vizsgálatban az elsődleges és további hatásossági végpontokat elérő betegek aránya az 52. héten

Kezelési csoport	PBO ⁺ n=165	UPA 15 mg n=169	UPA 30 mg n=168	Kezelési különbség 15 mg vs. PBO (95% CI)	Kezelési különbség 30 mg vs. PBO (95% CI)
Elsődleges társvégpontok					
Klinikai remisszió^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség	n=126 9%	n=124 32%	n=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül	n=39 33%	n=45 44%	n=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Endoszkópos válasz^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség	n=126 4%	n=124 23%	n=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Korábbi biológiai terápiás sikertelenség nélkül	n=39 18%	n=45 40%	n=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
További végpontok					
Klinikai remisszió CDAI alapján^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Klinikai válasz (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Klinikai remisszió fenntartása^{a,f}	n=101 20%	n=105 50%	n=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Endoszkópos remisszió^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*

Nyálkahártya-gyógyulás^h	n=164 4%	n=167 13%	n=168 24%	10% (4, 16) ^{***}	21% (14, 27) ^{***}
Mély remisszió^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16) ^{**}	18% (11, 25) [*]

Rövidítések: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

⁺ A placebo csoport olyan betegekből állt, akik 45 mg dózisú upadacitinib-kezelést kaptak és az SF/APS alapján az indukciós vizsgálat végén klinikai választ értek el és a fenntartó terápia elején placebokezelésre lettek randomizálva.

^{*} p < 0,001, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)

^{**} p < 0,01, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)

^{***} Nominális p < 0,001 UPA vs. PBO összehasonlítás, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)

^a Átlagos napi SF ≤ 2,8 és APS ≤ 1,0 és egyik sem magasabb érték, mint a kiindulási

^b >50%-os SES-CD csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest (vagy az indukciós vizsgálatban 4-es kiindulási SES-CD pontszámú betegek esetében legalább 2 pontos csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest)

^c CDAI < 150

^d CDAI legalább 100 pontos csökkenése a kiindulástól

^e Kortikoszteroid-mentesség 90 napig az 52. hét előtt és klinikai remisszió elérése. Az indukció kiinduláskor kortikoszteroidot szedő betegek alcsoportjában az upadacitinib 15 mg csoportban 38% (n=63), az upadacitinib 30 mg csoportban 38% (n=63) és a placebo csoportban 5% (n=61) volt kortikoszteroid-mentes 90 napig az 52. hét előtt és ért el klinikai remissziót.

^f Klinikai remisszió eléréseként definiálva az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a fenntartó vizsgálatba való belépéskor klinikai remissziót értek el.

^g SES-CD ≤ 4 és legalább 2 pontos csökkenés a kiindulástól, >1 alpontszám nélkül az összes egyéni változóban

^h 0 pontos SES-CD fekélyes felszín alpontszám a kiinduláskor ≥ 1 SES-CD fekélyes felszín alpontszámú betegeknél

ⁱ Klinikai remisszió és endoszkópos remisszió

Azok a betegek, akik az SF/APS alapján nem értek el klinikai választ az upadacitinib indukcióra a 12. héten a CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban (122 beteg), napi egyszer 30 mg upadacitinibet kaptak további 12 héten keresztül. Ezeknek a betegeknél az 53%-a ért el klinikai választ a 24. héten. Azok közül a betegek közül, akik reagáltak a kiterjesztett kezelési szakaszra és 30 mg upadacitinibbel folytatták a fenntartó kezelést, az 52. hétre 25% ért el klinikai remissziót és 22% ért el endoszkópos választ.

Endoszkópos értékelés

A CD-3 vizsgálatban a 15 mg és 30 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el az endoszkópos válasz elsődleges társvégpontját placebóval összehasonlítva az 52. héten (18. táblázat). A 18. táblázatban felsorolt endoszkópos végpontok mellett placebóval összehasonlítva (3%) a 15 mg és 30 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek nagyobb aránya (11%, illetve 21%) érte el a 0-2 közötti SES-CD-t az 52. héten. A kiinduláskor szteroidot szedő betegek közül placebóval összehasonlítva (3%) kortikoszteroid-mentes endoszkópos remissziót a 15 mg és 30 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek nagyobb aránya (17%, illetve 25%) ért el az 52. héten.

Extraintestinalis manifesztációk megszűnése

Az extraintestinalis manifesztációk megszűnését a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek nagyobb arányánál (25%) és a 30 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb arányánál (36%) figyelték meg az 52. héten placebóval összehasonlítva (15%).

Mentő terápia

A CD-3 vizsgálatban azok a betegek kaphattak 30 mg upadacitinib mentő terápiát, akik nem megfelelően reagáltak vagy akiknél a fenntartó szakasz során megszűnt a terápiás válasz. A 15 mg

upadacitinib-csoportba randomizált és legalább 12 héten keresztül 30 mg upadacitinib mentő terápiát kapott betegek 84%-a (76/90) ért el klinikai választ az SF/APS alapján és 48%-a (43/90) ért el klinikai remissziót a mentő terápia elkezdése után 12 héttel.

Az egészséggel összefüggő életminőség mutatói

Placebóval összehasonlítva az upadacitinibbel kezelt betegek nagyobb mértékű javulását érték el az egészséggel összefüggő életminőségi mutatók szempontjából az IBDQ (Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív) összpontszámmal meghatározva. A javulás mind a 4 terület pontszámaiban észlelhető volt: szisztémás tünetek (beleértve a fáradtságot) és béltünetek (beleértve a hasi fájdalmat és sürgető székletürítési ingert), csakúgy, mint a szociális és érzelmi működésben. Az IBDQ összpontszám változása a kiindulástól a 12. hétig napi egyszer 45 mg upadacitinib esetén 46,0, placebo esetén 21,6 volt a CD-1 vizsgálatban, és 46,3 illetve 24,4 a CD-2 vizsgálatban. Az IBDQ összpontszám változása a kiindulástól az 52. hétig naponta egyszer 15 mg upadacitinib esetén 59,3, naponta egyszer 30 mg upadacitinib esetén 64,5, placebo esetén pedig 46,4 volt.

Gyermekek és serdülők

Összesen 542, közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisben szenvedő, 12–17 éves gyermeket és serdülőt randomizáltak a három globális III. fázisú vizsgálatban, akik közül 344 beteg adatait értékelték az elsődleges analízis során. Az elsődleges analízisben részt vevő betegeket a 15 mg-os (n=114) vagy a 30 mg-os (n=114) upadacitinib-, illetve a placebo- (n=116) csoportba randomizálták; a kezelést monoterápiaként vagy lokális kortikoszteroidokkal kombinációban kapták. A hatásosság gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél konzisztens volt. Gyermekek és serdülők esetében a mellékhatásprofil általánosan megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel, bizonyos mellékhatások, többek között a neutropenia és a herpes zoster fertőzés arányának dóziszfüggő növekedésével. A neutropenia aránya mindkét dózis esetében kissé emelkedett volt a gyermekeknél és serdülőknél a felnőttekhez viszonyítva. Mindkét dózis esetében a herpes zoster fertőzés előfordulási aránya a felnőtteknél magasabb volt, mint a gyermekeknél és serdülőknél.

19. táblázat Az upadacitinib hatásossági eredményei gyermekeknél és serdülőknél a 16. héten

Vizsgálat	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomizált gyermek/serdülő alanyok száma	40	42	42	36	33	35	40	39	37
Klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	69 (55,83)	3 (0,8)	42 (26,59)	62 (46,79)	8 (0,16)	31 (16,45)	65 (50,80)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	83 (72,95)	14 (3,25)	67 (51,83)	74 (59,90)	30 (16,44)	56 (41,72)	76 (62,90)
Legrosszabb pruritus NRS ^c (≥4 pontos javulás)	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)

Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo

Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak, vagy akiknél adathiány állt fenn, nonreszpondernek minősültek.

^a A randomizált alanyok száma alapján

^b Klinikai választ mutató beteg (reszponder) definíció szerint az a beteg, akinél a vIGA-AD pontszám 0 vagy 1 („tünetmentes” vagy „majdnem tünetmentes”), és a csökkenés ≥ 2 pont a 0 – 4 pontos skálán.

^c Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (a legrosszabb pruritus NRS ≥ 4 a kiindulásnál).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a RINVOQ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően krónikus idiopathiás arthritisben (beleértve a rheumatoid arthritist, az arthritis psoriaticát, a spondyloarthritist és a juvenilis idiopathiás arthritist), atópiás dermatitisben, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A terápiás dózistartományban az upadacitinib plazmaexpozíciója a dózissal arányos. Egyensúlyi plazmakoncentráció 4 napon belül érhető el minimális felhalmozódással a napi egyszeri ismétlődő adagolás után.

Felszívódás

Az upadacitinib retard gyógyszerformájának *per os* beadása után az upadacitinib felszívódása során a t_{max} medián értéke 2-4 óra. Az upadacitinib magas zsírtartalmú étellel történő egyidejű bevétele nem befolyásolta klinikailag jelentősen az upadacitinib expozícióját (29%-kal magasabb AUC és 39–60%-kal magasabb C_{max}). Klinikai vizsgálatokban az upadacitinib alkalmazása étkezéstől függetlenül történt (lásd 4.2 pont). *In vitro* az upadacitinib a P-gp és a BCRP efflux transzporterek szubsztrátja.

Eloszlás

Az upadacitinib 52%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Az upadacitinib hasonlóan oszlik meg a plazma és a vér sejtes összetevői között, a vér/plazma arány: 1,0.

Biotranszformáció

Az upadacitinib metabolizmusát a CYP3A4 enzim mediálja a CYP2D6 enzim esetleges kismértékű hozzájárulásával. Az upadacitinib farmakológiai aktivitása az anyamolekulának tulajdonítható. Egy izotópjelöléssel végzett humán vizsgálatban az upadacitinib változatlan formája felelt a plazmabeli teljes radioaktivitás 79%-áért, míg a fő metabolit (a monooxidáció, majd az azt követő glükuronidáció terméke) a teljes plazma radioaktivitásának 13%-át tette ki. Az upadacitinibnek nem azonosították aktív metabolitját.

Elimináció

[¹⁴C]-upadacitinib azonnali hatóanyag-leadású oldat egyszeri dózisének beadása után az upadacitinib elsősorban a változatlan anyamolekulaként választódott ki a vizeletben (24%) és a székletben (38%). Az upadacitinib dózisének kb. 34%-a választódott ki metabolitként. Az upadacitinib átlagos terminális eliminációs felezési ideje 9–14 óra között volt.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

A normál vesefunkciójú alanyokhoz képest az upadacitinib AUC értéke 18%-kal, 33%-kal, illetve 44%-kal volt magasabb az enyhe (becsült glomerulus filtrációs ráta, eGFR: 60–89 ml/perc/1,73 m²), a

mérsékelt (eGFR: 30–59 ml/perc/1,73 m²), illetve a súlyos (eGFR: 15–29 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az upadacitinib C_{max} értéke hasonló volt a normál és a károsodott vesefunkciójú betegeknél. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásnak nincs klinikailag releváns hatása az upadacitinib expozícióra (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe (Child–Pugh A stádiumú) és a mérsékelt (Child–Pugh B stádiumú) májkárosodásnak nincs klinikailag releváns hatása az upadacitinib expozíciójára. A normál májfunkciójú alanyokhoz képest az upadacitinib AUC értéke 28%-kal, illetve 24%-kal volt magasabb enyhe, illetve mérsékelt májkárosodásban. A normál májfunkciójú alanyokhoz képest az upadacitinib C_{max} értéke változatlan volt az enyhe májkárosodásban szenvedő alanyoknál, és 43%-kal volt magasabb mérsékelt májkárosodásban. Az upadacitinibet nem vizsgálták súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az upadacitinib farmakokinetikáját rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, axiális spondyloarthritisben, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem értékelték (lásd 4.2 pont).

Az upadacitinib farmakokinetikája és egyensúlyi koncentrációi hasonlóak az atópiás dermatitisben szenvedő felnőttek és 12–17 éves gyermekek és serdülők esetében. A 30 kg – <40 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében az adagolást populációs farmakokinetikai modellezés és szimuláció segítségével határozták meg. 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében nem áll rendelkezésre az expozícióra vonatkozó klinikai adat.

Az upadacitinib farmakokinetikáját atópiás dermatitisben szenvedő (12 évnél fiatalabb) gyermekek esetében nem vizsgálták.

Egyéb intrinsic faktorok

Az életkor, nem, testtömeg, rassz, illetve etnikai hovatartozás nem volt klinikailag releváns hatással az upadacitinib expozíciójára. Az upadacitinib farmakokinetikája rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis, óriássejtes arteritis, atópiás dermatitis, colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén azonos volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az upadacitinib a 15 mg-os klinikai dózis AUC alapján számított 4-szeresénél (hím állatoknál), illetve 10-szeresénél (nőstény állatoknál), a 30 mg-os klinikai dózis kétszeresénél (hím állatoknál), illetve ötszörösénél (nőstény állatoknál), valamint a 45 mg-os klinikai dózis 1,7-szeresénél (hím állatoknál), illetve négyszeresénél (nőstény állatoknál) sem bizonyult karcinogénnek egy Sprague–Dawley patkányokkal végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban. Az upadacitinib nem bizonyult karcinogénnek egy CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic transzgenikus egerekkel végzett 26 hetes karcinogenitási vizsgálatban.

Az upadacitinib nem volt sem mutagén, sem genotoxikus bizonyos génmutációkra és kromoszomális aberrációkra irányuló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban.

Egy fertilitásra és korai embrionális fejlődésre irányuló vizsgálatban az upadacitinib nem fejtett ki hatást hím és nőstény patkányok fertilitására egészen a 45 mg-os maximális ajánlott humán dózis (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 17-szereséig, illetve 34-szereséig, AUC értékeket

tekintve. Ebben a patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban dózisfüggő emelkedést észleltek a posztimplantációs elhalásokkal összefüggő magzati felszívódások számában, mely az upadacitinib fejlődésre kifejtett/teratogén hatásainak volt tulajdonítható. Nem figyeltek meg mellékhatásokat a klinikai expozíció (AUC érték) alatti expozíció esetén. Posztimplantációs elhalást a 45 mg-os dózis (MHRD) kilencszeres klinikai expozíciójánál (AUC érték) figyeltek meg.

Az állati embryofoetalis fejlődéssel kapcsolatos vizsgálatok során az upadacitinib patkányoknál és nyulaknál egyaránt teratogénnek bizonyult. Patkányoknál az upadacitinib 15 mg-os dózisának 1,6-szeres, 30 mg-os (MHRD) dózisának 0,8-szeres, illetve 45 mg-os dózisának 0,6-szeres klinikai expozíciója (AUC érték) a vázrendszeri malformációk növekedését eredményezte. Nyulaknál a cardiovascularis malformációk előfordulásának növekedését figyelték meg a 15 mg-os dózis 15-szörös, a 30 mg-os dózis 7,6-szeres, illetve a 45 mg-os dózis 6-szoros klinikai expozíciójánál (AUC érték).

Azt követően, hogy laktáló patkányoknak upadacitinibet adtak, az upadacitinib koncentrációja a tejben arányos volt a plazmabeli koncentrációval, ami kb. 30-szor magasabb expozíciót jelentett a tejben az anyaállat plazmájához képest. A tejben az upadacitinibvel kapcsolatos anyagok kb. 97%-a szülőből származó molekula, az upadacitinib volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletta tartalma

mikrokristályos cellulóz
hipromellóz
mannit
borkősav
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
makrogol
talkum
titán-dioxid (E171)
fekete vas-oxid (E172) (csak a 15 mg hatáserősség esetén)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172) (csak a 45 mg hatáserősség esetén)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

RINVOQ 15 mg retard tabletta

Retard tabletta buborékcsomagolásban: 2 év

Retard tabletta tartályban: 3 év

RINVOQ 30 mg retard tabletta

Retard tabletta buborékcsomagolásban: 2 év

Retard tabletta tartályban: 3 év

RINVOQ 45 mg retard tabletta

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban vagy tartályban tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

RINVOQ 15 mg retard tabletta

Polivinilklorid/polietylén/poli(klór-trifluor-etylén) - alumínium, naptárjelzéssel ellátott buboréksomagolás dobozban, amely 28 vagy 98 db retard tablettát tartalmaz, vagy pedig 84 db (3 × 28 db) retard tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

HDPE tartály nedvességmegkötő anyaggal és polipropilén kupakkal, papírdobozban, amely 30 db retard tablettát tartalmaz.

Kiszerelés: 1 tartály (30 db retard tabletta) vagy 3 tartály (90 db retard tabletta).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

Polivinilklorid/polietylén/poli(klór-trifluor-etylén) - alumínium, naptárjelzéssel ellátott buboréksomagolás dobozban, amely 28 vagy 98 db retard tablettát tartalmaz, vagy pedig 84 db (3 × 28 db) retard tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

HDPE tartály nedvességmegkötő anyaggal és polipropilén kupakkal, papírdobozban, amely 30 db retard tablettát tartalmaz.

Kiszerelés: 1 tartály (30 db retard tabletta) vagy 3 tartály (90 db retard tabletta).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

RINVOQ 45 mg retard tabletta

Polivinilklorid/polietylén/poli(klór-trifluor-etylén) - alumínium, naptárjelzéssel ellátott buboréksomagolás dobozban, amely 28 db retard tablettát tartalmaz.

HDPE tartály nedvességmegkötő anyaggal és polipropilén kupakkal, dobozban, amely 28 db retard tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/001
EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. december 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

és

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a RINVOQ-ot forgalomba hoznák az egyes tagállamokban, a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) köteles megállapodni a nemzeti illetékes hatósággal a képzési program tartalmi és formai elemeiről, beleértve a tájékoztatási médiumokat, az információterjesztési módozatokat, valamint a program egyéb szempontjait.

A program célja, hogy felhívja a gyógyszer felíró orvosok figyelmét a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos következő kockázatokra és azok kezelésére: súlyos és opportunista fertőzések, ideértve a tbc-t, herpes zoster fertőzést, magzati rendellenességek (terhességi kockázat), major cardiovascularis események (MACE), VTE és malignus betegségek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol forgalomba hozzák a RINVOQ-ot, az összes egészségügyi szakember, beteg és gondozó, aki várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza a RINVOQ-ot, hozzáférjen a következő oktatóanyagokhoz:

Az **orvosi oktatóanyagnak** tartalmazni kell:

- az Alkalmazási előírást
- az Útmutatót egészségügyi szakemberek számára
- a Betegkártyát

Az **egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** az alábbi főbb pontokat kell tartalmaznia:

- Általános bevezető tájékoztatás arról, hogy az egészségügyi szakembereknek szóló kiadvány olyan fontos információkat tartalmaz, amelyek segíthetnek a betegek tájékoztatásában az upadacitinib felírásakor. A brosúra arra is kitér, milyen lépéseket kell tenni annak érdekében, hogy az upadacitinib fő biztonságossági kockázatait csökkentsék a betegnél.
- Javallatokkal és adagolással kapcsolatos megállapítások annak a megerősítésére, hogy kiknél alkalmazandó az upadacitinib
- Alkalmazás 65 éves és idősebb betegeknél
 - Tájékoztatás az ezen betegeknél fennálló kockázatokról és arról, hogy az upadacitinib 15 mg-os dózisának alkalmazása javasolt
- Információ az egészségügyi szakembereknek, hogy tájékoztassák a betegeket a Betegkártya fontosságáról.
- *Súlyos és opportunista fertőzések kockázata, beleértve a tbc-t*
 - Tájékoztatás a fertőzések kockázatáról az upadacitinib-kezelés során
 - Tájékoztatás a súlyos fertőzésének megnövekedett kockázatáról 65 éves és idősebb betegeknél
 - Azoknak a speciális intézkedéseknek részletezése, amelyekkel csökkenthető a fertőzések kockázata (mely laboratóriumi paraméterek szükségesek az upadacitinib-kezelés elindításához, tbc-szűrés, a betegek immunizálása a nemzeti irányelvek szerint, és az upadacitinib-kezelés megszakítása fertőzés kialakulása esetén).
 - Tájékoztatás az ellenjavallatról aktív tbc-ben szenvedő betegek esetében, illetve a tbc kezelésének megfontolásáról latens tbc-s betegek esetében.
 - Figyelmeztetés az élő kórokozót tartalmazó vakcinák (pl. Zostavax) alkalmazásának kerüléséről az upadacitinib-kezelés előtt és alatt.
 - Tájékoztatás arról, hogy a betegek figyelmét fel kell hívni a fertőzések jeleire és tüneteire, hogy a betegek időben orvosi segítséget kérjenek.
- *Herpes zoster fertőzés kockázata*
 - Tájékoztatás a herpes zoster fertőzés kockázatáról az upadacitinib-kezelés során
 - Tájékoztatás arról, hogy a betegek figyelmét fel kell hívni a fertőzések jeleire és tüneteire, hogy a betegek időben orvosi segítséget kérjenek.
- *Magzati rendellenességek kockázata*
 - Tájékoztatás az upadacitinib teratogén hatásáról állatokban

- Tájékoztatás, hogyan csökkentsék a fogamzóképes női betegeknek terhesség során az expozíció kockázatát: az upadacitinib ellenjavallt terhesség során, a fogamzóképes női betegek számára javasolni kell a hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és az upadacitinib utolsó dózisának bevétele után még 4 hétig; és utasítani kell a betegeket, hogy azonnal tájékoztassák kezelőorvosukat, ha teherbe estek, vagy úgy gondolják, hogy terhesek lehetnek.
- *MACE kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy azoknál a betegeknek, akiknél magas a MACE kockázata, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva, példákat adva arra, hogy kiknél állhat fenn fokozott kockázat.
 - Tájékoztatás a hyperlipidaemia kockázatáról az upadacitinib-kezelés során
 - Tájékoztatás az emelkedett lipidszintek monitorozásáról és kezeléséről a szakmai irányelvek szerint.
- *Vénás thromboembolisatio kockázata*
 - Példák olyan kockázati tényezőkről, melyek a beteget nagyobb vénás thromboembolisatio kockázatának teszik ki és akinél körültekintéssel kell az upadacitinibet alkalmazni.
 - Tájékoztatás arról, hogy a nagy kockázatú betegeknek körültekintéssel kell az upadacitinibet alkalmazni.
 - Tájékoztatás arról, hogy a betegeknek rendszeres időközönként ismételt kivizsgálást kell végezni a VTE kockázataiban esetlegesen bekövetkező változások ellenőrzésére.
 - Tájékoztatás az upadacitinib kezelés felfüggesztésének szükségességéről, a VTE diagnosztikájáról és megfelelő kezeléséről, ha a betegnél mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia klinikai tünetei alakulnak ki.
- *Malignus betegségek kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy azoknál a betegeknek, akiknél nagy a malignus betegségek kockázata, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva, példákat adva arra, hogy kiknél állhat fenn fokozott kockázat.
 - Emlékeztető a betegeknek végzendő rendszeres bőrvizsgálat szükségességéről.
- *Gastrointestinalis perforáció kockázata*
 - Az upadacitinibet körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknek, akik ki vannak téve a gastrointestinalis perforáció kockázatának, példákat a kockázati csoportról.
 - Emlékeztető arról, hogy az újonnan fellépő hasi jeleket és tüneteket mutató betegeket azonnal értékelni kell a diverticulitis és a gastrointestinalis perforáció korai diagnózisa céljából.

Az upadacitinib alkalmazásával kapcsolatos információk közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis esetén

A 30 mg-os upadacitinib-dózis atópiás dermatitis esetén

- Tájékoztatás a súlyos fertőzések és a herpes zoster fertőzés kockázatának dózisfüggő növekedéséről az upadacitinib esetében.
- Tájékoztatás az NMSC és a malignus betegségek kockázatának dózisfüggő növekedéséről.
- Tájékoztatás a plazmalipidek szintjének dózisfüggő növekedéséről az upadacitinib esetében.
- Tájékoztatás azzal kapcsolatban, hogy az ekzema herpeticum a placebóval és az upadacitinibbel kezelt alanyoknál is előfordult, a 30 mg és 15 mg-os csoportokban hasonló arányban.
- Tájékoztatás azzal kapcsolatban, hogy a 30 mg-os dózis egyes betegcsoportok esetén nem ajánlott (súlyos vesekárosodásban szenvedő és erős CYP3A4-gátló kezelésben részesülő betegeknek).
- Tájékoztatás arról, hogy a kezeléshez az upadacitinib legkisebb hatásos dózisát kell alkalmazni.

Az upadacitinib alkalmazása 12 éves és idősebb gyermekek és serdülők esetében

- Emlékeztető, hogy az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák beadását (pl. varicella, MMR, BCG) a helyi irányelvektől függően meg kell fontolni a gyermekeknél és serdülőknél. Tájékoztatás arról, hogy ezeket a vakcinákat nem szabad közvetlenül az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés során alkalmazni.
- Tájékoztatás, hogy a gyermekek és serdülők figyelmét fel kell hívni az esetleges terhességi kockázatokra és a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazására.
- Tájékoztatás arról, hogy ha a gyermek és serdülő beteg még nem menstruál, az első menstruációról neki vagy a gondviselőjének tájékoztatnia kell a kezelőorvost.

Az upadacitinib alkalmazásával kapcsolatos információk közepesen súlyos – súlyos colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség esetén

- Emlékeztető az Alkalmazási előírásban található indukciós és fenntartó adagolás áttekintésére.
- Tájékoztatás a súlyos fertőzések és a herpes zoster fertőzés kockázatának dóziszfüggő növekedéséről az upadacitinib alkalmazása mellett. Tájékoztatás az NMSC és a malignus betegségek kockázatának dóziszfüggő növekedéséről.
- Emlékeztető a bizonyos betegcsoportokban (erős CYP3A4-inhibitorokat szedő vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek) alkalmazandó indukciós és fenntartó dózisiról.
- Tájékoztatás arról, hogy a fenntartó kezeléshez az upadacitinib legkisebb hatásos dózisát kell alkalmazni.

Útmutató a mellékhatások bejelentésének módjáról.

Útmutató az egészségügyi szakembereknek szóló információk digitális eléréséről, ha elérhető.

A betegeknek szóló tájékoztató anyagnak tartalmaznia kell:

- A Betegtájékoztatót
- A Betegkártyát
- **A Betegkártyának** az alábbi fő tudnivalókat kell tartalmaznia:
 - Az upadacitinibet felíró orvos munkahelyi elérhetősége
 - Tájékoztatás arról, hogy a Betegkártyát a betegnek mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia az őt ellátó összes egészségügyi szakembernek (pl. amikor másik orvoshoz megy vagy esetleg sürgősségi ellátásban részesül, stb.)
 - Olyan fertőzések jeleinek/tüneteinek leírása, amelyekről a betegnek tudnia kell, hogy szólni tudjon kezelőorvosának:
 - Tájékoztatás, amely felhívja a betegeket és az őket ellátó egészségügyi szakembereket arra, hogy az upadacitinib-kezelés alatt élő kórokozót tartalmazó védőoltás alkalmazása kockázatos lehet. Példák az élő kórokozót tartalmazó vakcinákra.
 - Tájékoztatás, amely felhívja a betegeket arra, hogy tájékoztassák az őket ellátó egészségügyi szakembereket, ha kórtörténetükben szerepel a tbc, vagy korábban kapcsolatba kerültek a tbc-vel.
 - Bizonyos kockázatok ismertetése, amelyekről a betegnek és az őt ellátó egészségügyi szakembereknek is tudniuk kell, többek között:
 - Szívbetegség kockázata:
 - A szívbetegség azon jelei/tünetei, amelyekre a betegnek oda kell figyelnie, hogy segítséget tudjon kérni az őt ellátó egészségügyi szakembertől.
 - Emlékeztetés a fogamzásgátlás alkalmazására, továbbá arra, hogy az upadacitinib terhesség alatt ellenjavallt, valamint arra, hogy ha a beteg teherbe esik az upadacitinib szedése alatt, azonnal szólnia kell kezelőorvosának.
 - A mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia jeleinek és tüneteinek leírása, melyeket a betegnek ismernie kell, hogy orvosi segítséget tudjon kérni.
 - Emlékeztető a rák kockázatáról. A bőrrák tekintetében emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a betegeknek szólniuk kell kezelőorvosuknak, a bőrön kialakuló bármilyen új kinövés észlelése esetén.

- A bél perforációjának kockázata – azoknak a jeleknek/tüneteknek leírása, amelyekről a betegnek tudnia kell, hogy szólni tudjon kezelőorvosának.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás doboza (Önálló doboz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

84 db tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső doboza (Blue boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 84 db (3 × 28 db) retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinqo 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

84 db tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás közvetlen doboza (Blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db retard tabletta.
Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinqoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

98 db tablettát tartalmazó külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db retard tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinqo 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

49 db tablettát tartalmazó belső doboz (98 db-os kiszerelés)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

49 db retard tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinqoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály doboza (30 és 90 db-ot tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
90 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó; a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban jól lezárva tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás dobozban (különálló doboz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buboréksomagolásban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz 98 db tablettával

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db retard tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buboréksomagolásban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Belső doboz 49 db tablettával (a 98 db-os csomaghoz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

49 db retard tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buboréksomagolásban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinqo 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

AbbVie (logó)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

EXP

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály doboza (30 és 90 db-os csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
90 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti tartályban és a tartályt tartsa szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinqo 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti tartályban és a tartályt tartsa szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás/tartály doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

A RINVOQ-kal kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a www.rinvoq.eu weboldalra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó; a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tabletta
upadacitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 retard tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Ne rágja szét, ne zúzza össze és ne törje szét a tablettát. Egészben nyelje le.

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó; a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

RINVOQ 15 mg retard tabletta

RINVOQ 30 mg retard tabletta

RINVOQ 45 mg retard tabletta

upadacitinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a RINVOQ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a RINVOQ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a RINVOQ-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a RINVOQ-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a RINVOQ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RINVOQ hatóanyaga az upadacitinib. Ez a gyógyszer az úgynevezett Janus-kináz-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik. A szervezetben a „Janus-kináz” nevű enzim működésének csökkentésével a RINVOQ csökkenti a gyulladást az alábbi betegségben:

- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatica (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Axiális szpondilartritisz
 - röntgeneltérést nem mutató axiális szpondilartritisz
 - szpondilitisz ankilopoetika (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás, röntgennel igazolt)
- Óriássejtes arteritisz
- Atópiás dermatitisz
- Fekélyes vastagbélgyulladás (kólitisz ulceróza)
- Crohn-betegség

Reumatoid artritisz

A RINVOQ reumatoid artritiszben (reumás ízületi gyulladásban) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. A reumatoid artritisz gyulladással járó ízületi megbetegedés. Amennyiben Önnek közepesen súlyos vagy súlyos reumás ízületi gyulladása van, először másfajta gyógyszereket kaphat, amelyek közül az egyik általában a metotrexát. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog RINVOQ-ot kapni önmagában vagy metotrexáttal együtt a reumás ízületi gyulladása kezelésére.

A RINVOQ segít csökkenteni az ízületi fájdalmat, merevséget és duzzanatot, csökkenti a fáradtságot, továbbá lassítja az ízületeknél lévő csontok és porcok károsodását. A gyógyszer ezen hatásai megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét.

Artritisz pszoriátika

A RINVOQ artritisz pszoriátikában (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladásban) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. Az artritisz pszoriátika az ízületek gyulladását és pikkelysömört okozó megbetegedés. Ha Ön aktív artritisz pszoriátikában szenved, akkor lehetséges, hogy először más gyógyszerekkel fogják kezelni. Ha Önnél ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog RINVOQ-ot kapni, önmagában vagy metotrexáttal együtt az artritisz pszoriátika kezelésére.

A RINVOQ segít csökkenteni az ízületi fájdalmat, merevséget és az ízületek körüli duzzanatot, a gerincfájdalmat és gerincmerevséget, a pszoriázisos bőrelváltozásokat, a fáradtságot, valamint lelassíthatja az ízületben a csontok és a porc károsodását. A gyógyszer ezen hatásai megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét.

Axiális szpondilartritisz (röntgeneltérést nem mutató axiális szpondilartritisz és szpondilitisz ankilopoetika)

A RINVOQ az axiális szpondilartritiszben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. Az axiális szpondilartritisz elsősorban a gerinc gyulladását okozza. Ha aktív axiális szpondilartritiszben szenved, akkor lehetséges, hogy Önt először más gyógyszerekkel fogják kezelni. Ha Önnél ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog RINVOQ-ot kapni az axiális szpondilartritisz kezelésére.

A RINVOQ segít csökkenteni a hátfájást, a gerincmerevséget és a gerincgyulladást. A gyógyszer ezen hatásai megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét.

Óriássejtes arteritisz

A RINVOQ óriássejtes arteritiszben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. Az óriássejtes arteritisz a vérerek gyulladását okozó betegség, amely általában a fej, a nyak és a kar közepes és nagy verőereit érinti.

A RINVOQ segít csökkenteni az óriássejtes arteritisz jeleit és tüneteit, mint például a fejfájást, a hajas fejbőr érzékenységét, az állkapocsfájdalmat és a fáradtságot. A gyógyszer ezen hatásai megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét. Az óriássejtes arteritist gyakran úgynevezett szteroidokkal kezelik. Ezek általában hatásosak, azonban mellékhatásokat okozhatnak, ha nagy adagban vagy hosszú időn át alkalmazzák őket. A szteroid adagjának csökkentése az óriássejtes arteritisz fellángolásához is vezethet. A kezelés kiegészítése RINVOQ-kal azt jelenti, hogy a szteroid alkalmazásának időtartama lerövidíthető, miközben a betegség továbbra is uralható.

Atópiás dermatitisz

A RINVOQ közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitiszben, más néven atópiás ekcémában szenvedő felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. A RINVOQ alkalmazható a bőrön alkalmazott ekcémagyógyszerekkel együtt, illetve önmagában is.

A RINVOQ szedése javíthatja a bőr állapotát, csökkentheti a viszketést és a betegség fellángolását. A RINVOQ csökkentheti az atópiás dermatitiszben szenvedő betegeknél előforduló fájdalom, szorongás és depresszió mértékét. A RINVOQ csökkentheti az alvási nehézségeket és javíthatja az életminőségét.

Fekélyes vastagbélgyulladás

A fekélyes vastagbélgyulladás (kólitisz ulceróza) a vastagbél gyulladásos betegsége. A RINVOQ olyan, fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható, akik nem reagáltak megfelelően a korábbi terápiára, vagy nem tolerálták azt.

A RINVOQ segít csökkenteni a betegség jeleit és tüneteit, mint például a véres székletet, a hasi fájdalmat, a sürgető székelési ingert és a székélések számát. Így Ön könnyebben el tudja végezni a szokásos napi teendőit, és kevésbé lesz fáradt.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség egy gyulladásos betegség, amely az emésztőrendszer bármely részében kialakulhat, de leggyakrabban a vastagbelet érinti. A RINVOQ olyan, Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható, akik nem reagáltak megfelelően a korábbi terápiára, vagy nem tolerálták azt.

A RINVOQ segít csökkenteni a betegség jeleit és tüneteit, mint például a sürgető székelési inger és a székélések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezek a hatások megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, és csökkenthetik a fáradtság mértékét.

2. Tudnivalók a RINVOQ szedése előtt

Ne szedje a RINVOQ-ot

- ha allergiás az upadacitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- ha súlyos fertőzése van (például tüdőgyulladás vagy bakteriális bőrfertőzés).
- ha aktív tuberkulózisban (tbc) szenved.
- ha súlyos májproblémája van.
- ha terhes (lásd a Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RINVOQ szedése előtt és alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Önnek jelenleg valamilyen fertőzése van, vagy Önnél gyakran alakul ki fertőzés. Szóljon kezelőorvosának, ha olyan tünetei jelentkeznek, mint amilyen a láz, sebek, a szokásosnál fáradtabbnak érzi magát, vagy fogászati problémákat észlel, mert ezek fertőzés jelei lehetnek. A RINVOQ csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét, és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzést, vagy növelheti új fertőzés kialakulásának valószínűségét. Ha Ön cukorbeteg, vagy 65 éves vagy idősebb, lehetséges, hogy nagyobb eséllyel kap el fertőzést.
- Önnek tuberkulózisa (tbc) volt, vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Kezelőorvosa tuberkulózis-szűrővizsgálatot fog kérni a RINVOQ-kezelés megkezdése előtt, és a kezelés során is megismételheti a vizsgálatot.
- Önnek valaha övsömör (herpesz zoster) fertőzése volt, mivel az a RINVOQ hatására kiújulhat. Szóljon kezelőorvosának, ha fájdalmas, hólyagos bőrkiütése alakul ki, mert ez az övsömör jele lehet.
- korábban hepatitisz-B- vagy hepatitisz-C-fertőzése (májgyulladás) volt.
- Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy védőoltás beadatását tervezi – ugyanis az élő kórokozót tartalmazó oltások nem javasoltak a RINVOQ szedése alatt.
- Önnek daganatos betegsége van vagy volt a múltban, vagy dohányzik vagy korábban dohányzott – kezelőorvosa egyeztetni fog Önnel arról, hogy a RINVOQ megfelelő-e az Ön számára.
- RINVOQ-kezelésben részesülő betegeknél nem melanoma típusú bőrdaganat kialakulását figyelték meg. Kezelőorvosa a RINVOQ alkalmazásának ideje alatt rendszeres bőrvizsgálatot javasolhat. Ha a kezelés során vagy utána új bőrelváltozások jelennek meg, vagy a meglévő elváltozások külleme megváltozik, szóljon kezelőorvosának.
- Önnek szívproblémái vannak vagy voltak – kezelőorvosa egyeztetni fog Önnel arról, hogy a RINVOQ megfelelő-e az Ön számára.
- a mája nem működik megfelelően.
- előzőleg volt már vérrög a lábvényájában (mélyvénás trombózis) vagy a tüdejében (tüdőembólia), vagy nagyobb annak a kockázata, hogy ez kialakuljon Önnél (például mert nemrégiben nagyobb műtéten esett át, hormonális fogamzásgátlót szed / hormonpótló kezelést kap vagy véralvadási betegséget azonosítottak Önnél vagy közeli családtagjánál). Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a RINVOQ megfelelő-e az Ön számára. Szóljon kezelőorvosának, ha hirtelen légszomjat vagy nehézlégzést tapasztal, mellkasában vagy a háta felső részében fájdalmat érez, lába vagy karja megduzzad, a lába fájni kezd vagy érzékennyé válik, vagy a lába vagy a karja kivörösödik vagy elszíneződik, mert ezek a tünetek a vénákban lévő vérrög jelei lehetnek.
- vesebetegségben szenved.

- ha Önnek ismeretlen eredetű hasi fájdalma van, divertikulitisze (a bélnyálkahártya falán lévő zseb vagy zsák alakú kitüremkedések fájdalmas gyulladása) van vagy volt, vagy gyomorfekélye vagy bélfekélye van, vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szed.
- ha ismételten tablettát vagy tablettadarabokat észlel a székletében.

Forduljon kezelőorvosához azonnal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- olyan tünetek, mint például bőrkíütés (csalánkíütés), légzési nehézség vagy az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata, allergiás reakcióra utalhatnak. A RINVOQ-kezelésben részesülők közül néhány személynél súlyos allergiás reakciók alakultak ki. Ha a RINVOQ-kezelés ideje alatt ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a RINVOQ alkalmazását, és haladéktalanul kérjen sürgős orvosi ellátást.
- súlyos hasi fájdalom, különösen, ha láz, hányinger vagy hányás kíséri.

Vérvizsgálatok

A RINVOQ szedése előtt vagy alatt vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ilyenkor azt ellenőrzik, hogy nem alacsony-e a vörösvértestszáma (vérszegénység), nem alacsony-e a fehérvérsejtszáma (neutropénia vagy limfopénia), nem túl magas-e a vérsírszintje (koleszterinszintje) vagy a májenzimek szintje. Ezekkel a vizsgálatokkal meggyőződnek arról, hogy a RINVOQ-kezelés nem okoz Önnél problémákat.

Idősek

A 65 éves és idősebb betegek esetében nagyobb a fertőzés előfordulási aránya. Azonnal értesítse orvosát, ha fertőzés jeleit vagy tüneteit észleli.

A 65 éves vagy idősebb betegeknél fokozott a fertőzések, szívproblémák (például szívroham), illetve bizonyos típusú daganatos betegségek kialakulásának a kockázata. Kezelőorvosa egyeztetni fog Önnel arról, hogy a RINVOQ megfelelő-e az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

A RINVOQ alkalmazása nem ajánlott 12 évnél fiatalabb vagy 30 kg-nál kisebb testtömegű, atópiás dermatitiszben szenvedő gyermekek és serdülők esetében. Ennek az az oka, hogy a gyógyszert ilyen betegeknél nem vizsgálták.

A RINVOQ szedése nem javasolt reumatoid arthritiszben, arthritisz pszoriatikában, axiális szpondilarthritiszben (röntgeneltérést nem mutató axiális szpondilarthritiszben és szpondilitisz ankilopoetikában), fekélyes vastagbélgyulladásban vagy Crohn-betegségben szenvedő 18 éven aluli gyermekek és serdülők számára. Ennek az az oka, hogy a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a RINVOQ

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert néhány gyógyszer csökkentheti a RINVOQ hatását, vagy növelheti a mellékhatások kialakulásának kockázatát. Nagyon fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például itraconazol, pozakonazol vagy vorikonazol hatóanyagú gyógyszerek)
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például klaritromicin hatóanyagú gyógyszerek)
- Cushing-szindróma kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol hatóanyagú gyógyszerek)
- tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (például rifampicin hatóanyagú gyógyszerek)
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például fenitoin hatóanyagú gyógyszerek)
- az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek (például azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin vagy takrolimus hatóanyagú gyógyszerek)

- olyan gyógyszerek, amelyek fokozzák a gyomor-bél kilyukadását vagy a vastagbelet érintő betegség (divertikulitisz) kialakulásának kockázatát, ilyenek például a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (melyeket általában az izmok vagy az ízületek fájdalmas, és/vagy gyulladásos állapotainak kezelésére alkalmaznak), és/vagy opioid gyógyszerek (súlyos fájdalom kezelésére), és/vagy kortikoszteroidok (melyeket általában gyulladásos állapotokban alkalmaznak)
 - cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek, vagy ha Ön cukorbeteg. Kezelőorvosa döntheti el, hogy az upadacitinib szedése alatt kevesebb cukorbetegség elleni gyógyszert kell-e szednie
- Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, vagy ha nem biztos benne, a RINVOQ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Terhesség

A RINVOQ terhesség alatt semmiképpen nem alkalmazható.

Szoptatás

Ha Ön jelenleg szoptat, vagy szoptatást tervez, beszéljen kezelőorvosával a gyógyszer szedése előtt. Nem szabad RINVOQ-ot szednie, amíg szoptat, mert nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Önnek és az Ön kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptat vagy a RINVOQ-ot szedi. A kettőt egyszerre nem teheti.

Fogamzásgátlás

Ha Ön fogamzóképes nő, a terhesség megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a RINVOQ szedése alatt és a RINVOQ utolsó adagját követően legalább 4 hétig. Ha mégis teherbe esik ezen idő alatt, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Szóljon a kezelőorvosnak, ha gyermeke RINVOQ-kezelése alatt következik be az első menstruáció.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a RINVOQ alkalmazása során szédül, vagy úgy érzi, mintha forogna a szoba vagy a tér (vertigo), ne vezessen, és ne kezeljen gépeket addig, amíg ez az érzés el nem múlik.

3. Hogyan kell szedni a RINVOQ-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.

Mennyit kell szedni?

Ha Ön reumatoid artritiszben, artritisz pszoriaticában, axiális szpondilartritiszben (röntgeneltérést nem mutató axiális szpondilartritisz és szpondilitisz ankilopoetika) vagy óriássejtes arteritiszben szenved

A készítmény ajánlott adagja egy 15 mg-os tabletta naponta egyszer.

Ha Ön atópiás dermatitiszben szenved

Felnőttek (18-tól 64 éves korig):

Az ajánlott adag 15 mg vagy 30 mg az orvos utasítása szerint, naponta egy tabletta formájában. Orvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogyan reagál a gyógyszerre.

Legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők (12-től 17 éves korig):

Az ajánlott adag 15 mg naponta egy tabletta formájában. Orvosa napi egyszeri 30 mg-ra növelheti az adagját attól függően, hogyan reagál a gyógyszerre.

Idősek:

Ha Ön 65 éves vagy idősebb, az ajánlott adag 15 mg naponta egyszer.

Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved

A javasolt adag egy 45 mg-os tablettát naponta egyszer, 8 héten keresztül. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezdeti 45 mg-os adag alkalmazását további 8 héttel meghosszabbítja (összesen 16 hétig). Ezt követően naponta egyszer egy 15 mg-os vagy 30 mg-os tablettát kell majd szednie a hosszú távú kezelés részeként. Kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre.

Idősek

Ha Ön 65 éves vagy idősebb, a hosszú távú kezelés javasolt adagja naponta egyszer 15 mg.

Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha veseproblémái vannak, vagy ha bizonyos gyógyszereket szed.

Ha Ön Crohn-betegségben szenved

A javasolt adag egy 45 mg-os tablettát naponta egyszer, 12 héten keresztül. Ezt követően naponta egyszer egy 15 mg-os vagy 30 mg-os tablettát kell majd szednie a hosszú távú kezelés részeként. Kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön hogyan reagál a gyógyszerre.

Idősek:

Ha Ön 65 éves vagy idősebb, a hosszú távú kezelés javasolt adagja naponta egyszer 15 mg.

Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha veseproblémái vannak, vagy ha bizonyos egyéb gyógyszereket szed.

Hogyan kell szedni?

- A tablettát egészben kell lenyelni, vízzel. A tablettát nem szabad szétörtni, összezúzni vagy szétrágni lenyelés előtt, ez ugyanis hatással lehet arra, hogy mennyi hatóanyag jut a szervezetébe.
- Érdemes a RINVOQ-ot mindennap azonos időpontban bevennie, így könnyebben fog eszébe jutni.
- A tablettát akár étkezéskor, akár étkezések között is beveheti.
- **A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.**
- Ne fogyasszon grépfrúttartalmú ételt vagy italt a RINVOQ-kezelés alatt, mert ezek fogyasztása mellett nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő mellékhatások, mivel megnövelik a gyógyszer mennyiségét a szervezetében.

Ha az előírtnál több RINVOQ-ot vett be

Ha az előírtnál több RINVOQ-ot vett be, forduljon kezelőorvosához. Felléphet a 4. pontban felsorolt mellékhatások némelyike.

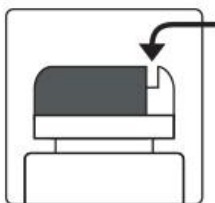
Ha elfelejtette bevenni a RINVOQ-ot

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut.
- Ha egész nap elfelejtette bevenni az adagot, akkor hagyja ki ezt az adagot, és másnap csak a szokásos napi egy tablettát vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

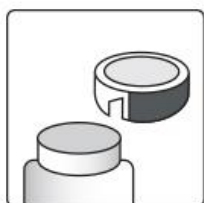
Ha idő előtt abbahagyja a RINVOQ szedését

Ne hagyja abba a RINVOQ szedését, hacsak kezelőorvosa erre nem kéri.

Hogyan kell kinyitni a tartályt?



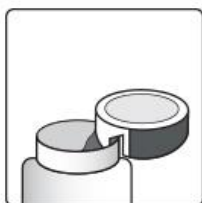
Fóliavágó eszköz - a tartály kupakján



1. A fólia átszúrása

1a. Távolítsa el a kupakot a tartályról: nyomja le a kupakot és forgassa el az óramutató járásával ellenkező irányba, miközben lenyomva tartja.

1b. Fordítsa meg a kupakot, és helyezze a vágóeszközt a fólia széléhez.



2. A fólia átlukasztásához nyomja le, majd mozgassa körbe a vágóeszközt a fólia széle mentén, hogy végigvágja a fóliát.



3. Amikor bevette a tablettát, csavarja vissza a kupakot a tartályra, és zárja le.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Beszélgjen kezelőorvosával vagy kérjen azonnal orvosi segítséget, ha az alábbi tüneteket észleli:

- olyan fertőzés, mint például az övsömör vagy fájdalmas, hólyagos bőrkiütés (herpesz zoster) – gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
- tüdőfertőzés (pneumónia, tüdőgyulladás), amely légszomjat, lázat és nyálkás köpettel járó köhögést okozhat – gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
- fertőzés a vérben (szepszis) – nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)
- allergiás reakció (mellkasi szorítás, ziháló légzés, az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata, csalánkiütés) – nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Egyéb mellékhatások

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- torok- és orrüregi fertőzések
- akné (pattanás)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- nem melanoma típusú bőrdaganat
- köhögés
- láz
- ajakherpesz (herpesz simplex fertőzés)
- hányinger (émelygés)
- a kreatin-kináz nevű enzim szintjének emelkedése, vérvizsgálattal mutatható ki
- alacsony fehérvérsejtszám, vérvizsgálattal mutatható ki
- emelkedett koleszterinszint (a koleszterin a vérben lévő egyik zsírfajta), vérvizsgálattal mutatható ki
- emelkedett májenzimszintek, vérvizsgálattal mutatható ki (májproblémákra utal)
- testtömeg-növekedés (hízás)
- a szőrtüszők gyulladása (duzzanata)
- influenza
- vérszegénység (anémia)
- hasi fájdalom
- kimerültség (általános fáradtság és gyengeség)
- fejfájás (a fejfájás nagyon gyakori volt óriássejtes arteritisz esetén)
- csalánkiütés
- húgyúti fertőzés
- bőrkiütés
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- szédülés
- a tüdő megbetegedése (hörghurut)
- a lábfej és a kéz duzzanata (perifériás ödéma)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szájpenész (fehér foltok) a szájban
- emelkedett trigliceridszint (a vérben lévő egyik zsírfajta), vérvizsgálattal mutatható ki
- a vastagbélben keletkező tasakok fájdalmas gyulladása (divertikulitisz)
- a gyomor vagy a bél átllyukadása

További mellékhatások az atópiás dermatitiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Gyakori

- szemölcs (bőrpapillóma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RINVOQ-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson, címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban vagy a kupakkal szorosan lezárt tartályban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RINVOQ?

A készítmény hatóanyaga az upadacitinib.

RINVOQ 15 mg retard tabletta

- 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, mannit, borkósav, hipromellóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172), fekete vas-oxid (E 172).

RINVOQ 30 mg retard tabletta

- 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, mannit, borkósav, hipromellóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172).

RINVOQ 45 mg retard tabletta

- 45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, mannit, borkósav, hipromellóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172) és vörös vas-oxid (E 172).

Milyen a RINVOQ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

RINVOQ 15 mg retard tabletta

A RINVOQ 15 mg retard tabletta lila színű, hosszúkás, mindkét oldalán domború tabletta, az egyik oldalán „a15” felirattal.

A tabletták buborécsomagolásban vagy tartályban kerülnek forgalomba.

A RINVOQ 28 db vagy 98 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben, valamint 84 db-os gyűjtőcsomagolásban (3 db, egyenként 28 db retard tablettát tartalmazó dobozban) kerül forgalomba. Minden egyes naptárjelzéssel ellátott buborécsomagolás 7 tablettát tartalmaz.

A RINVOQ tartályban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 30 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül; mely dobozok egy (30 tablettás kiszerelés) vagy három (90 tablettás kiszerelés) tartályt tartalmaznak.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

A RINVOQ 30 mg retard tabletta piros színű, hosszúkás, mindkét oldalán domború tabletta, az egyik oldalán „a30” felirattal.

A tabletták buborécsomagolásban vagy tartályban kerülnek forgalomba.

A RINVOQ 28 db vagy 98 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba. Minden egyes naptárjelzéssel ellátott buborécsomagolás 7 tablettát tartalmaz.

A RINVOQ tartályban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 30 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül; mely dobozok egy (30 tablettás kiszerelés) vagy három (90 tablettás kiszerelés) tartályt tartalmaznak.

RINVOQ 45 mg retard tabletta

A RINVOQ 45 mg retard tabletta sárga–foltos sárga színű, hosszúkás, mindkét oldalán domború tabletta, az egyik oldalán „a45” felirattal.

A tabletták buborécsomagolásban vagy tartályban kerülnek forgalomba.

A RINVOQ 28 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba. Minden egyes naptárjelzéssel ellátott buborécsomagolás 7 tablettát tartalmaz.

A RINVOQ tartályban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 28 db retard tablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül; mely dobozok egy tartályt tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerrel részletes és frissített információ elérhető az alább vagy a külső faltkartonon megtalálható QR-kód okostelefonnal történő beszkenelésével is. Ugyanez az információ elérhető a következő webcímen: www.rinvoq.eu

QR-kód beillesztendő

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio>változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.