

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 45 mg upadacitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Červené podlhovasté bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s veľkosťou 14 x 8 mm s vyrazeným „a30“ na jednej strane.

### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Žlté až mramorované žlté podlhovasté bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s veľkosťou 14 x 8 mm s vyrazeným „a45“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída

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

#### Psoriatická artritída

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

#### Axiálna spondyloartritída

##### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axSpA)*

RINVOQ je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu u dospelých pacientov s objektívnymi príznakmi zápalu, ako je indikované zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo magnetickou rezonanciou (MRI), s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

##### *Ankylozujúca spondylitída (AS, rádiografická axiálna spondyloartritída)*

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

#### Atopická dermatitída

RINVOQ je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

#### Ulcerózna kolitída

RINVOQ je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.

#### Crohnova choroba

RINVOQ je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu, stratili odpoveď na ňu alebo ju netolerovali.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

##### Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída

Odporúčaná dávka upadacitinibu je 15 mg jedenkrát denne.

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

### Atopická dermatitída

#### *Dospelí*

Odporúčaná dávka upadacitinibu je 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne na základe individuálneho stavu pacienta.

- Dávka 15 mg je odporúčaná u pacientov s vyšším rizikom venóznej tromboembólie (venous thromboembolism, VTE), závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (major adverse cardiovascular events, MACE) a malignity (pozri časť 4.4).
- Dávka 30 mg jedenkrát denne je vhodná u pacientov s vysokou záťažou ochorenia, ktorí nemajú vyššie riziko VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4), alebo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 15 mg jedenkrát denne.
- Má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

#### *Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov)*

U dospievajúcich s hmotnosťou najmenej 30 kg je odporúčaná dávka upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne.

#### *Súbežné lokálne terapie*

Upadacitinib sa môže používať s topickými kortikosteroidmi alebo bez nich. Lokálne kalcineurínové inhibitory sa môžu použiť na citlivé oblasti, ako je tvár, krk, intertriginózne a genitálne oblasti.

U každého pacienta, u ktorého sa neprejavia žiadne znaky terapeutického prínosu po 12 týždňoch liečby, je potrebné zvážiť ukončenie liečby upadacitinibom.

### Ulcerózna kolitída

#### *Úvodná dávka*

Odporúčaná úvodná dávka upadacitinibu je 45 mg jedenkrát denne v trvaní 8 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahnu primeraný liečebný prínos do 8. týždňa, je možné pokračovať podávaním upadacitinibu 45 mg jedenkrát denne ďalších 8 týždňov (pozri časti 4.8 a 5.1). U pacientov, u ktorých sa do 16. týždňa neprejavia žiadne dôkazy prínosu liečby, sa má podávanie upadacitinibu ukončiť.

#### *Udržiavacia dávka*

Odporúčaná udržiavacia dávka upadacitinibu je 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne na základe individuálneho stavu pacienta:

- Dávka 15 mg je odporúčaná u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4).
- Dávka 30 mg jedenkrát denne je vhodná u niektorých pacientov, napríklad u pacientov s vysokou záťažou ochorenia alebo pacientov vyžadujúcich 16-týždňovú úvodnú liečbu, ktorí nemajú vyššie riziko VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4), alebo ktorí nedosiahnu primeraný liečebný prínos pri podávaní dávky 15 mg jedenkrát denne.
- Má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

U pacientov s odpoveďou na liečbu upadacitinibom je možné znížiť dávku a/alebo ukončiť podávanie kortikosteroidov v súlade so štandardnou starostlivosťou.

## Crohnova choroba

### *Úvodná dávka*

Odporúčaná úvodná dávka upadacitinibu je 45 mg jedenkrát denne v trvaní 12 týždňov. U pacientov, ktorí nedosiahli primeraný liečebný prínos po 12-týždňovej úvodnej liečbe, sa má zvážiť predĺženie úvodnej liečby počas ďalších 12 týždňov dávkou 30 mg jedenkrát denne. Ak sa u týchto pacientov po 24 týždňoch liečby neprejavia žiadne dôkazy prínosu liečby, má sa podávanie upadacitinibu ukončiť.

### *Udržiavacia dávka*

Odporúčaná udržiavacia dávka upadacitinibu je 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne na základe individuálneho stavu pacienta:

- Dávka 15 mg je odporúčaná u pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4).
- Dávka 30 mg jedenkrát denne môže byť vhodná u pacientov s vysokou záťažou ochorenia, ktorí nemajú vyššie riziko VTE, MACE a malignity (pozri časť 4.4), alebo ktorí nedosiahnu primeraný liečebný prínos pri podávaní dávky 15 mg jedenkrát denne.
- Má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná udržiavacia dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

U pacientov s odpoveďou na liečbu upadacitinibom je možné znížiť dávku a/alebo ukončiť podávanie kortikosteroidov v súlade so štandardnou starostlivosťou.

## Interakcie

U pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou, ktorí užívajú silné inhibítory cytochrómu P450 (CYP) 3A4 (napr. ketokonazol, klaritromycín), je odporúčaná úvodná dávka 30 mg jedenkrát denne a odporúčaná udržiavacia dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

## Iniciácia liečby

Liečba sa nemá začať u pacientov s celkovým počtom lymfocytov (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l, celkovým počtom neutrofilov (ANC)  $< 1 \times 10^9$  buniek/l alebo u pacientov, ktorí majú hladiny hemoglobínu (Hb)  $< 8$  g/dl (pozri časti 4.4 a 4.8).

## Prerušenie liečby

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

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

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

Laboratórny parameter	Opatrenie	Pokyny na monitorovanie
Celkový počet neutrofilov (ANC)	Liečba sa má prerušiť, ak je ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> buniek/l a môže sa opätovne začať hneď, ako sa ANC upraví nad túto hodnotu.	Vyhodnoťte na začiatku liečby a následne nie neskôr ako 12 týždňov po začatí liečby. Potom sa má vyhodnotiť v súlade s individuálnou starostlivosťou o pacienta.
Celkový počet lymfocytov (ALC)	Liečba sa má prerušiť, ak je ALC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> buniek/l a môže sa opätovne začať hneď, ako sa ALC upraví nad túto hodnotu.	
Hemoglobín (Hb)	Liečba sa má prerušiť, ak je hladina Hb < 8 g/dl a môže sa opätovne začať hneď, ako sa hladina Hb upraví nad túto hodnotu.	
Pečeňové transaminázy	Liečba sa má dočasne prerušiť, ak existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom.	Vyhodnoťte na začiatku liečby a následne v súlade so štandardnou starostlivosťou o pacienta.
Lipidy	Pacientov je potrebné liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými usmerneniami pre hyperlipidémiu.	Vyhodnoťte 12 týždňov od začatia liečby a následne v súlade s medzinárodnými klinickými usmerneniami pre hyperlipidémiu

### Osobitné skupiny pacientov

#### Staršie osoby

##### *Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída*

U pacientov vo veku 75 rokov a starších je k dispozícii obmedzené množstvo údajov.

##### *Atopická dermatitída*

U pacientov s atopickou dermatitídou vo veku 65 rokov a starších sa neodporúčajú dávky vyššie ako 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.8).

##### *Ulcerózna kolitída a Crohnova choroba*

Pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších na udržiavaciu liečbu neodporúčajú dávky vyššie ako 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.8). Bezpečnosť a účinnosť upadacitinibu u pacientov vo veku 75 rokov a starších neboli doteraz stanovené.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje o použití upadacitinibu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené (pozri časť 5.2). Upadacitinib sa má u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek používať s opatrnosťou, ako je uvedené v tabuľke 2. Použitie upadacitinibu sa neskúmalo u jedincov s konečným štádiom ochorenia obličiek, a preto sa jeho používanie u týchto pacientov neodporúča.

**Tabuľka 2 Odporúčaná dávka pri ťažkej poruche funkcie obličiek<sup>a</sup>**

Terapeutická indikácia	Odporúčaná dávka jedenkrát denne
Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, axiálna spondyloartritída, atopická dermatitída	15 mg
Ulcerózna kolitída, Crohnova choroba	Úvodná dávka: 30 mg
	Udržiavacia dávka: 15 mg
<sup>a</sup> odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 15 až < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	

### *Porucha funkcie pečene*

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

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku RINVOQ u detí s atopickou dermatitídou mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. K dispozícii nie sú žiadne údaje o klinickej expozícii u dospievajúcich s hmotnosťou < 40 kg (pozri časť 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť lieku RINVOQ u detí a dospievajúcich s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, axiálnou spondyloartritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou vo veku 0 až menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Upadacitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy u pacientov:

- vo veku 65 rokov a starších;
- s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari);
- s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze).

### Použitie u pacientov vo veku 65 rokov a starších

Vzhľadom na zvýšené riziko MACE, malignít, závažných infekcií a úmrtnosti zo všetkých príčin u pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktoré sa pozorovalo vo veľkej randomizovanej štúdií tofacitinibu (iný inhibítor Janusovej kinázy (JAK)), sa má upadacitinib používať u týchto pacientov iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je pri upadacitinibe 30 mg jedenkrát denne zvýšené riziko nežiaducich reakcií. V dôsledku toho je odporúčaná dávka pri dlhodobom používaní v tejto skupine pacientov 15 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Imunosupresíva

Kombinácia s inými silnými imunosupresívami ako je napr. azatioprín, 6-merkaptopurín, cyklosporín, takrolimus a biologické DMARD alebo s inými inhibítormi JAK nebola v klinických štúdiách hodnotená a neodporúča sa, pretože nie je možné vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie.

### Závažné infekcie

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

U pacientov, ktorí užívali upadacitinib, boli hlásené prípady bakteriálnej meningitídy a sepsy.

Spomedzi oportúnnych infekcií boli pri upadacitinibe hlásené tuberkulóza, multidermatomálny herpes zoster, orálna/ezofageálna kandidóza a kryptokokóza.

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

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

- s chronickou alebo opakujúcou sa infekciou
- ktorí mali tuberkulózu
- so závažnou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze
- ktorí sa zdržiavali v oblastiach alebo cestovali do oblastí endemickej tuberkulózy alebo endemických mykóz alebo
- so základnými stavmi, ktoré u nich môžu predisponovať na vznik infekcie.

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

Pri upadacitinibe 30 mg bol pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s upadacitinibom 15 mg.

Keďže je vo všeobecnosti vyšší výskyt infekcií u starších osôb a diabetickej populácie, pri liečbe starších osôb a pacientov s diabetom sa musí postupovať opatrne. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa má upadacitinib použiť iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy (pozri časť 4.2).

### *Tuberkulóza*

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

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



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

### Reaktivácia vírusov

V klinických štúdiách bola hlásená reaktivácia vírusov vrátane prípadov reaktivácie herpesového vírusu (napr. herpes zoster) (pozri časť 4.8). Zdá sa, že riziko herpes zoster je vyššie u japonských pacientov liečených upadacitinibom. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, má sa zvážiť prerušenie liečby upadacitinibom dovtedy, kým epizóda neodznie.

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

### Vakcinácia

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa odpovede na očkovanie živými vakcínami u pacientov užívajúcich upadacitinib. Použitie živých atenuovaných vakcín počas liečby upadacitinibom alebo krátko pred ňou sa neodporúča. Pred začatím liečby upadacitinibom sa odporúča, aby pacienti absolvovali všetky očkovania vrátane profylaktických vakcinácií proti vírusu herpes zoster v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu (pozri časť 5.1 pre údaje o adjuvantnej rekombinantnej vakcíne s glykoproteínom E proti herpes zoster a inaktivovanej pneumokokovej polysacharidovej konjugovanej vakcíne (13-valentnej, adsorbovanej) a súbežnom použití s upadacitinibom).

### Malignita

Lymfóm a iné malignity boli hlásené u pacientov dostávajúcich inhibítory JAK vrátane upadacitinibu.

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (ďalší inhibítory JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, bol u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (*tumour necrosis factor*, TNF) pozorovaný vyšší výskyt malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómovej rakoviny kože (*non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Pri užívaní upadacitinibu 30 mg bol pozorovaný vyšší výskyt malignít v porovnaní s upadacitinibom 15 mg.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari, alebo u pacientov s inými malígnymi rizikovými faktormi (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze) sa má upadacitinib používať, iba ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.

### *Nemelanómová rakovina kože*

U pacientov liečených upadacitinibom boli hlásené prípady NMSC (pozri časť 4.8). Vyšší výskyt NMSC bol pozorovaný u pacientov liečených upadacitinibom 30 mg v porovnaní s pacientmi liečenými upadacitinibom 15 mg. U všetkých pacientov, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

### Hematologické abnormality

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

## Gastrointestinálne perforácie

Prípady divertikulitídy a gastrointestinálnych perforácií boli hlásené v klinických skúšaníach a zo zdrojov po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.8).

Upadacitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom gastrointestinálnej perforácie (napr. pacientov s divertikulárnou chorobou, divertikulitídou v anamnéze alebo tých, ktorí užívajú nesteroidné protizápalové lieky (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), kortikosteroidy alebo opioidy). Pacienti s aktívnou Crohnovou chorobou majú zvýšené riziko vzniku črevnej perforácie. Pacienti s novým nástupom abdominálnych prejavov a symptómov majú byť ihneď vyšetrení, aby sa včas rozpoznala divertikulitída alebo gastrointestinálna perforácia.

## Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti

V klinických štúdiách s upadacitinibom boli pozorované udalosti MACE.

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (ďalší inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, bol u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF pozorovaný vyšší výskyt MACE, definovaný ako kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna mozgová príhoda.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze, sa má preto upadacitinib používať, iba ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy (pozri časť 4.2).

## Lipidy

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

## Zvýšenia pečeňových transamináz

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

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

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

## Venózna tromboembólia

V klinických skúšaníach s upadacitinibom sa pozorovali prípady hlbokoj žilovej trombózy (deep venous thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (pulmonary embolism, PE).

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (ďalší inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym

rizikovým faktorom bol u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF pozorovaný vyšší výskyt VTE vrátane DVT a PE v závislosti od dávky.

U pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnej udalosti alebo malignity (pozri tiež časť 4.4 „Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti“ a „Malignita“) sa má upadacitinib používať, iba ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.

U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE inými ako rizikové faktory kardiovaskulárnej udalosti alebo malignity sa má upadacitinib používať s opatrnosťou. Medzi rizikové faktory VTE iné ako rizikové faktory kardiovaskulárnej udalosti alebo malignity patrí predchádzajúce VTE, pacienti podstupujúci závažný chirurgický zákrok, imobilizácia, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie a vrodená porucha koagulácie. Počas liečby upadacitinibom je potrebné u pacientov pravidelne prehodnocovať riziko VTE. Pacientov s prejavmi a príznakmi VTE je potrebné ihneď vyšetriť a liečbu upadacitinibom u pacientov s podozrením na VTE bez ohľadu na dávku prerušiť.

#### Reakcie z precitlivosti

U pacientov dostávajúcich upadacitinib boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, ako je anafylaxia a angioedém. V prípade výskytu klinicky významnej reakcie z precitlivosti prerušte podávanie upadacitinibu a začnite vhodnú liečbu (pozri časti 4.3 a 4.8).

#### Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

U pacientov, užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené po začatí liečby inhibítormi JAK vrátane upadacitinibu prípady hypoglykémie. V prípade výskytu hypoglykémie môže byť potrebná úprava dávky antidiabetických liekov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Potenciál iných liekov ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti upadacitinibu

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

#### *Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4*

Expozícia upadacitinibu je zvýšená, ak sa súbežne podáva so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napr. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, klaritromycín a grapefruit). V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie upadacitinibu s ketokonazolom k 70 % zvýšeniu  $C_{max}$  a 75 % zvýšeniu AUC upadacitinibu. U pacientov dlhodobo liečených silnými inhibítormi CYP3A4 sa má upadacitinib 15 mg jedenkrát denne používať s opatrnosťou. U pacientov s atopickou dermatitídou dlhodobo liečených silnými inhibítormi CYP3A4 sa upadacitinib v dávke 30 mg jedenkrát denne neodporúča. U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4, je odporúčaná úvodná dávka 30 mg jedenkrát denne a odporúčaná udržiavacia dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Pri dlhodobom používaní silných inhibitorov CYP3A4 sa má zvážiť použitie alternatívnych liečiv. Počas liečby upadacitinibom je potrebné vyhnúť sa konzumácii potravín alebo nápojov obsahujúcich grapefruit.

#### *Súbežné podávanie s induktormi CYP3A4*

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

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

#### Potenciál upadacitinibu ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Opakované podávanie dávok upadacitinibu 30 mg alebo 45 mg jedenkrát denne zdravým jedincom malo obmedzený účinok na plazmatické expozície midazolamu (citlivý substrát pre CYP3A4) (24 - 26 % zníženie AUC a  $C_{max}$  midazolamu), čo naznačuje, že upadacitinib 30 mg alebo 45 mg jedenkrát denne môže mať slabý indukčný účinok na CYP3A. V klinickej štúdii sa po opakovanom podávaní dávky upadacitinibu 30 mg jedenkrát denne zdravým jedincom znížila AUC rosuvastatínu o 33 %, AUC atorvastatínu o 23 % a  $C_{max}$  rosuvastatínu o 23 %. Upadacitinib nemal žiadny významný účinok na  $C_{max}$  atorvastatínu ani na plazmatické expozície orto-hydroxyatorvastatínu (hlavný aktívny metabolit atorvastatínu). Podanie opakovaných dávok upadacitinibu 45 mg jedenkrát denne zdravým jedincom viedlo k obmedzenému zvýšeniu AUC a  $C_{max}$  dextrometorfánu (citlivý substrát CYP2D6) o 30 % resp. 35 %, čo naznačuje, že dávka upadacitinibu 45 mg jedenkrát denne má slabý inhibičný účinok na CYP2D6. Pri súbežnom podávaní upadacitinibu a substrátov CYP3A, substrátov CYP2D6, rosuvastatínu alebo atorvastatínu sa neodporúča žiadna úprava dávky.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby počas liečby a počas 4 týždňov od poslednej dávky upadacitinibu používali účinnú antikoncepciu. Pediatrické pacientky a/alebo ich rodičov/opatrovateľov treba informovať, aby kontaktovali ošetrojúceho lekára, ak pacientka dostane počas užívania upadacitinibu prvú menštruáciu.

##### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje týkajúce sa používania upadacitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Upadacitinib bol teratogénny u potkanov a králikov s účinkami na kosti u plodov potkana a s účinkami na srdce u plodov králika pri expozícii *in utero*.

Upadacitinib je v gravidite kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

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

##### Dojčenie

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

Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá.

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

## Fertilita

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

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a axiálnou spondyloartritídou boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ( $\geq 2\%$  pacientov v prípade najmenej jednej indikácie s najvyššou mierou výskytu spomedzi uvedených indikácií) u upadacitinibu 15 mg infekcie horných dýchacích ciest (19,5 %), zvýšená kreatínfosfokináza (CPK) (8,6 %), zvýšená alanínaminotransferáza (4,3 %), bronchitída (3,9 %), nevoľnosť (3,5 %), neutropénia (2,8 %), kašeľ (2,2 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (2,2 %) a hypercholesterolémia (2,2 %).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ( $\geq 2\%$  pacientov) u upadacitinibu 15 mg alebo 30 mg infekcie horných dýchacích ciest (25,4 %), akné (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), bolesť hlavy (6,3 %), zvýšená CPK v krvi (5,5 %), kašeľ (3,2 %), folikulitída (3,2 %), bolesť brucha (2,9 %), nevoľnosť (2,7 %), neutropénia (2,3 %), pyrexia (2,1 %) a chrípka (2,1 %).

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách úvodnej a udržiavacej dávky pri ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ( $\geq 3\%$  pacientov) u upadacitinibu 45 mg, 30 mg alebo 15 mg infekcia horných dýchacích ciest (19,9 %), pyrexia (8,7 %), zvýšená hladina CPK v krvi (7,6 %), anémia (7,4 %), bolesť hlavy (6,6 %), akné (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropénia (6,0 %), vyrážka (5,2 %), pneumónia (4,1 %), hypercholesterolémia (4,0 %), bronchitída (3,9 %), zvýšenie aspartátaminotransferázy (3,9 %), únava (3,9 %), folikulitída (3,6 %), zvýšenie alanínaminotransferázy (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) a chrípka (3,2 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli závažné infekcie (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil upadacitinibu pri dlhodobej liečbe bol vo všetkých indikáciách vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu počas placebom kontrolovaného obdobia.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií. Frekvencia nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). Frekvencie v tabuľke 3 sú založené na vyššej miere výskytu nežiaducich reakcií hlásených v klinických skúšaníach s liekom RINVOQ pri liečbe reumatického ochorenia (15 mg), atopickej dermatitídy (15 mg a 30 mg), ulceróznej kolitídy (15 mg, 30 mg a 45 mg) alebo Crohnovej choroby (15 mg, 30 mg a 45 mg). Ak sa medzi indikáciami pozorovali výrazné rozdiely vo frekvencii, sú uvedené v poznámkach pod tabuľkou.

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest (upper respiratory tract infections, URTI) <sup>a</sup>	bronchitída <sup>a,b</sup> herpes zoster <sup>a</sup> herpes simplex <sup>a</sup> folikulitída chrípka infekcia močových ciest pneumónia <sup>a,h</sup>	orálna kandidóza divertikulitída sepsa
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		nemelanómová rakovina kože <sup>f</sup>	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia <sup>a</sup> neutropénia <sup>a</sup> lymfopénia	
Poruchy imunitného systému		urtikária <sup>c,g</sup>	závažné reakcie z precitlivivosti <sup>a,e</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy		hypercholesterolémia <sup>a,b</sup> hyperlipidémia <sup>a,b</sup>	hypertriglyceridémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť brucha <sup>a,d</sup> nevoľnosť	gastrointestinálna perforácia <sup>i</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné <sup>a,c,d,g</sup>	vyrážka <sup>a</sup>	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina CPK v krvi zvýšená hladina ALT <sup>b</sup> zvýšená hladina AST <sup>b</sup> zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>g</sup>	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Prezentované ako zoskupený názov  
<sup>b</sup> V skúšaníach s atopickou dermatitídou bola frekvencia bronchitídy, hypercholesterolémie, hyperlipidémie, zvýšenej ALT a zvýšenej AST menej častá.  
<sup>c</sup> V skúšaníach s reumatickým ochorením bola frekvencia častá pre akné a menej častá pre urtikáriu.  
<sup>d</sup> V skúšaníach s ulceróznou kolitídou bola frekvencia častá pre akné; frekvencia výskytu bolesti brucha bola menej častá pri upadacitinibe ako pri placebe.  
<sup>e</sup> Závažné reakcie z precitlivivosti vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému  
<sup>f</sup> Väčšina udalostí hlásených ako bazocelulárny karcinóm a dlaždicovobunkový karcinóm kože.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
<sup>g</sup> Pri Crohnovej chorobe bola frekvencia častá pre akné a menej častá pre urtikáriu a zvýšenie telesnej hmotnosti. <sup>h</sup> Pneumónia bola častá pri Crohnovej chorobe a menej častá pri iných indikáciách. <sup>i</sup> Frekvencia je založená na klinických skúšaníach s Crohnovou chorobou			

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Reumatoidná artitída

#### *Infekcie*

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD bola frekvencia výskytu infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg 27,4 % v porovnaní s 20,9 % v skupine s placebom. V metotrexátom (MTX) kontrolovaných štúdiách bola frekvencia výskytu infekcie počas 12/14 týždňov v skupine s upadacitinibom 15 mg v monoterapii 19,5 % v porovnaní s 24,0 % v skupine s placebom. Celková dlhodobá miera výskytu infekcií v skupine s upadacitinibom 15 mg vo všetkých piatich klinických štúdiách fázy 3 (2 630 pacientov) bola 93,7 udalostí na 100 pacientorokov.

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

#### *Oportúnne infekcie (okrem tuberkulózy)*

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

Dlhodobá miera výskytu herpes zoster v skupine s upadacitinibom 15 mg vo všetkých piatich klinických štúdiách fázy 3 bola 3,7 udalostí na 100 pacientorokov. Väčšina prípadov herpes zoster zahŕňala jeden dermatóm a nebola závažná.

#### *Zvýšenia pečeňových transamináz*

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

V MTX kontrolovaných štúdiách až do 12/14 týždňov boli pozorované zvýšenia o  $\geq 3$ -násobok ULN pri minimálne jednom stanovení hladiny ALT u 0,8 % pacientov a hladiny AST u 0,4 % pacientov

liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s 1,9 % pre ALT a 0,9 % pre AST u pacientov, ktorí dostávali placebo.

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

#### *Zvýšenia hladín lipidov*

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

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

#### *Kreatínfosfokináza*

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

#### *Neutropénia*

V placebom kontrolovaných štúdiách so sprievodnou liečbou DMARD počas najmenej 12/14 týždňov došlo k poklesom počtu neutrofilov pod  $1 \times 10^9$  buniek/l pri minimálne jednom stanovení u 1,1 % pacientov v skupine s upadacitinibom 15 mg a < 0,1 % pacientov v skupine s placebom. V klinických štúdiách sa pri ANC <  $1 \times 10^9$  buniek/l liečba prerušila (pozri časť 4.2). Priemerný počet neutrofilov sa počas 4 až 8 týždňov znížil. Postupom času vrátane predĺženej liečby zostali poklesy počtu neutrofilov ustálené na hodnote nižšej, ako boli na začiatku.

#### *Psoriatická artritída*

Celkový bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou, ktorí boli liečení upadacitinibom 15 mg, bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s reumatoidnou artritídou. U pacientov liečených upadacitinibom v kombinácii s liečbou MTX bol v porovnaní s pacientmi liečenými v monoterapii pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (2,6 prípadu na 100 pacientorokov resp. 1,3 prípadu na 100 pacientorokov) a zvýšenia pečeňových transamináz (zvýšenia ALT 3. stupňa a vyšší výskyt 1,4 % resp. 0,4 %).

#### *Axiálna spondyloartritída*

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



## Atopická dermatitída

### *Infekcie*

V placebom kontrolovanom období klinických štúdií bola počas 16 týždňov v skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg frekvencia výskytu infekcie 39 %, resp. 43 % v porovnaní s 30 % v skupine s placebom. V skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg bola dlhodobá miera výskytu infekcií 98,5; resp. 109,6 prípadu na 100 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bola počas 16 týždňov v skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg frekvencia výskytu závažnej infekcie 0,8 %; resp. 0,4 % v porovnaní s 0,6 % v skupine s placebom. Dlhodobá miera výskytu závažných infekcií bola v skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg 2,3; resp. 2,8 prípadu na 100 pacientorokov.

### *Oportúnne infekcie (okrem tuberkulózy)*

V placebom kontrolovanom období klinických štúdií boli všetky hlásené oportúnne infekcie (okrem TBC a herpes zoster) herpetický ekzém. Počas 16 týždňov bola v skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg frekvencia herpetického ekzému 0,7 %; resp. 0,8 % v porovnaní s 0,4 % v skupine s placebom. V skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg bola dlhodobá miera výskytu herpetického ekzému 1,6; resp. 1,8 prípadu na 100 pacientorokov. Pri liečbe upadacitinibom 30 mg bol hlásený jeden prípad kandidózy pažeráka.

Dlhodobá miera výskytu herpes zoster v skupinách s upadacitinibom 15 mg a 30 mg bola 3,5 prípadu; resp. 5,2 prípadu na 100 pacientorokov. Väčšina prípadov herpes zoster zahŕňala jeden dermatóm a nebola závažná.

### *Laboratórne abnormality*

Od dávky závislé zmeny zvýšenia ALT a/alebo zvýšenia AST ( $\geq 3$ -násobok ULN), lipidových parametrov, hodnôt CPK ( $> 5$ -násobok ULN) a neutropénie ( $ANC < 1 \times 10^9$  buniek/l) spojené s liečbou upadacitinibom boli podobné tým, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s reumatickými chorobami.

Malé zvýšenia LDL cholesterolu boli pozorované po 16. týždni v štúdiách s atopickou dermatitídou.

## Ulcerózna kolitída

Celkový bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s ulceróznou kolitídou sa vo všeobecnosti zhodoval s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Pri úvodnej liečbe v trvaní 16 týždňov v porovnaní s 8 týždňami bol pozorovaný vyšší výskyt herpes zoster.

### *Infekcie*

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky bola frekvencia výskytu infekcie počas 8-týždňového obdobia v skupine užívajúcej upadacitinib 45 mg 20,7 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt infekcie 17,5 %. V placebom kontrolovannej štúdiu udržiavacej dávky bola frekvencia výskytu infekcie počas obdobia 52 týždňov v skupine užívajúcej upadacitinib 15 mg a 30 mg 38,4 % resp. 40,6 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt infekcie 37,6 %. Dlhodobá miera výskytu infekcií pri podávaní dávky upadacitinibu 15 mg a 30 mg bola 73,8 resp. 82,6 udalostí na 100 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky bola frekvencia výskytu závažnej infekcie počas 8-týždňového obdobia v skupine užívajúcej upadacitinib 45 mg aj v skupine užívajúcej placebo 1,3 %.

Počas 8-týždňového predĺženého obdobia liečby upadacitinibom 45 mg neboli pozorované žiadne ďalšie závažné infekcie. V placebom kontrolovanej štúdiu udržiavacej dávky bola frekvencia výskytu závažnej infekcie počas obdobia 52 týždňov v skupine užívajúcej upadacitinib 15 mg a 30 mg 3,2 % resp. 2,4 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt infekcie 3,3 %. Dlhodobá miera výskytu závažných infekcií pri podávaní dávky upadacitinibu 15 mg a 30 mg bola 4,1 resp. 3,9 udalostí na 100 pacientorokov. Najčastejšie hlásenou závažnou infekciou v úvodnej a udržiavacej fáze bol zápal pľúc spôsobený infekciou COVID-19.

#### *Oportúnne infekcie (okrem tuberkulózy)*

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky v trvaní 8 týždňov bola frekvencia výskytu oportúnnej infekcie (okrem tuberkulózy a herpes zoster) v skupine užívajúcej upadacitinib 45 mg 0,4 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bola frekvencia výskytu 0,3 %. Počas 8-týždňového predĺženého obdobia liečby upadacitinibom 45 mg neboli pozorované žiadne ďalšie oportúnne infekcie (okrem tuberkulózy a herpes zoster). V placebom kontrolovanej štúdiu udržiavacej dávky počas obdobia 52 týždňov bola frekvencia výskytu oportúnnej infekcie (okrem tuberkulózy a herpes zoster) v skupine užívajúcej upadacitinib 15 mg a 30 mg 0,8 % resp. 0,4 %, v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt 0,8 %. Dlhodobá miera výskytu oportúnnych infekcií (okrem tuberkulózy a herpes zoster) pri dávke upadacitinibu 15 mg a 30 mg bola 0,6 resp. 0,3 udalostí na 100 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky v trvaní 8 týždňov bola frekvencia výskytu herpes zoster v skupine užívajúcej upadacitinib 45 mg 0,6 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt infekcie 0 %. Frekvencia výskytu herpes zoster počas 16-týždňovej liečby upadacitinibom 45 mg bola 3,9 %. V placebom kontrolovanej štúdiu udržiavacej dávky bola frekvencia výskytu herpes zoster počas obdobia 52 týždňov v skupine užívajúcej upadacitinib 15 mg a 30 mg 4,4 % resp. 4,0 %, v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt 0 %. Dlhodobá miera výskytu herpes zoster pri dávke upadacitinibu 15 mg a 30 mg bola 5,7 resp. 6,3 udalostí na 100 pacientorokov.

#### *Laboratórne abnormality*

V klinických skúšaníach úvodnej a udržiavacej dávky boli laboratórne zmeny zvýšenia ALT a/alebo zvýšenia AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), hodnôt CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) a neutropénie ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  buniek/l) súvisiace s liečbou upadacitinibom vo všeobecnosti podobné zmenám pozorovaným v klinických štúdiách reumatoidného ochorenia a atopickej dermatitídy. Boli pozorované od dávky závislé zmeny týchto laboratórných parametrov súvisiace s liečbou upadacitinibom 15 mg a 30 mg.

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky v trvaní do 8 týždňov sa zníženia počtu lymfocytov pod hodnotu  $0,5 \times 10^9$  buniek/l pri minimálne jednom meraní vyskytli u 2,0 % a 0,8 % pacientov v skupine užívajúcej upadacitinib 45 mg resp. placebo. V placebom kontrolovaných štúdiách udržiavacej dávky v trvaní do 52 týždňov sa zníženia počtu lymfocytov pod hodnotu  $0,5 \times 10^9$  buniek/l pri minimálne jednom meraní vyskytli u 1,6 %, 0,8 % a 0,8 % pacientov v skupine užívajúcej upadacitinib 15 mg, 30 mg resp. placebo. V klinických štúdiách sa liečba prerušila ako reakcia na  $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$  buniek/l (pozri časť 4.2). Počas liečby upadacitinibom neboli pozorované žiadne významné zmeny priemeru počtu lymfocytov.

Počas 8-týždňovej liečby upadacitinibom 45 mg boli pozorované zvýšenia lipidových parametrov, ktoré boli pri dlhodobejšej liečbe upadacitinibom 15 mg a 30 mg vo všeobecnosti stabilné. Medzi pacientmi v placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky s východiskovými hodnotami nižšími ako stanovené limity boli pozorované nasledujúce frekvencie pacientov s posunom nad stanovené limity v minimálne jednom prípade počas 8 týždňov (vrátane pacientov, u ktorých sa objavili izolované prípady zvýšenej hodnoty):

- Celkový cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l (200 mg/dl): 49 % vs. 11 % v skupine s upadacitinibom 45 mg resp. s placebom

- LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l (130 mg/dl): 27 % vs. 9 % v skupine s upadacitinibom 45 mg resp. s placebom
- HDL cholesterol  $\geq 1,03$  mmol/l (40 mg/dl): 79 % vs. 36 % v skupine s upadacitinibom 45 mg resp. s placebom
- Triglyceridy  $\geq 2,26$  mmol/l (200 mg/dl): 6 % vs. 4 % v skupine s upadacitinibom 45 mg resp. s placebom

### Crohnova choroba

Celkovo bol bezpečnostný profil, ktorý sa pozoroval u pacientov s Crohnovou chorobou liečených upadacitinibom konzistentný so známym bezpečnostným profilom upadacitinibu.

### *Závažné infekcie*

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky bola frekvencia závažnej infekcie počas 12 týždňov v skupinách užívajúcich upadacitinib 45 mg a placebo 1,9 % resp. 1,7 %. V placebom kontrolovanej štúdiu udržiavacej dávky bola frekvencia závažnej infekcie počas obdobia 52 týždňov v skupinách užívajúcich upadacitinib 15 mg a 30 mg 3,2 % resp. 5,7 % v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, kde bol výskyt 4,5 %. Dlhodobá miera závažných infekcií v skupinách užívajúcich upadacitinib 15 mg a 30 mg u pacientov, ktorí odpovedali na úvodnú liečbu upadacitinibom v dávke 45 mg, bola 5,1 resp. 7,3 udalostí na 100 pacientorokov. Najčastejšie hlásená závažná infekcia v štúdiách úvodnej a udržiavacej dávky boli gastrointestinálne infekcie.

### *Gastrointestinálne perforácie*

Počas placebom kontrolovaného obdobia klinických štúdií úvodnej dávky fázy 3 bola hlásená gastrointestinálna perforácia u 1 pacienta (0,1 %) liečeného upadacitinibom 45 mg a u žiadneho pacienta, ktorý dostával placebo počas 12 týždňov. U všetkých pacientov liečených upadacitinibom 45 mg (n = 938) počas štúdií úvodnej dávky bola hlásená gastrointestinálna perforácia u 4 pacientov (0,4 %).

V dlhodobom placebom kontrolovanom období bola gastrointestinálna perforácia hlásená u 1 pacienta, ktorý dostával placebo (0,7 na 100 pacientorokov), u jedného pacienta, ktorý dostával upadacitinib 15 mg (0,4 na 100 pacientorokov) a u jedného pacienta, ktorý dostával upadacitinib 30 mg (0,4 na 100 pacientorokov). U všetkých pacientov liečených záchranným upadacitinibom 30 mg (n = 336) bola hlásená gastrointestinálna perforácia u 3 pacientov (0,8 na 100 pacientorokov) počas dlhobehj liečby.

### *Laboratórne abnormality*

V klinických štúdiách úvodnej a udržiavacej dávky boli laboratórne zmeny zvýšenej ALT a/alebo zvýšenej AST ( $\geq 3 \times$  ULN), hodnôt CPK ( $> 5 \times$  ULN), neutropénie ( $ANC < 1 \times 10^9$  buniek/l) a lipidových parametrov súvisiace s liečbou upadacitinibom vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách s reumatickým ochorením, atopickou dermatitídou a ulceróznou kolitídou. Pozorovali sa od dávky závislé zmeny týchto laboratórnych parametrov súvisiace s liečbou upadacitinibom 15 mg a 30 mg.

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky v trvaní do 12 týždňov sa zníženia počtu lymfocytov pod hodnotu  $0,5 \times 10^9$  buniek/l pri minimálne jednom meraní vyskytli u 2,2 % resp. 2,0 % pacientov v skupinách užívajúcich upadacitinib 45 mg a placebo. V placebom kontrolovaných štúdiách udržiavacej dávky v trvaní do 52 týždňov sa zníženia počtu lymfocytov pod hodnotu  $0,5 \times 10^9$  buniek/l pri minimálne jednom meraní vyskytli u 4,6 %; 5,2 % resp. 1,8 % pacientov v skupinách užívajúcich upadacitinib 15 mg, 30 mg a placebo. V klinických štúdiách sa liečba prerušila ako reakcia na  $ALC < 0,5 \times 10^9$  buniek/l (pozri časť 4.2). Počas liečby upadacitinibom neboli pozorované žiadne významné zmeny priemerného počtu lymfocytov.

V placebom kontrolovaných štúdiách úvodnej dávky v trvaní do 12 týždňov sa pokles koncentrácie hemoglobínu pod 8 g/dl pri minimálne jednom meraní vyskytol u 2,7 % resp. 1,4 % pacientov

v skupinách užívajúcich upadacitinib 45 mg a placebo. V placebom kontrolovanej štúdiu udržiavacej dávky v trvaní do 52 týždňov sa pokles koncentrácie hemoglobínu pod 8 g/dl pri minimálne jednom meraní vyskytol u 1,4 %; 4,4 % resp. 2,8 % pacientov v skupinách užívajúcich upadacitinib 15 mg, 30 mg a placebo. V klinických štúdiách bola liečba prerušená v reakcii na hladinu Hb < 8 g/dl (pozri časť 4.2). Počas liečby upadacitinibom neboli pozorované žiadne významné zmeny priemernej koncentrácie hemoglobínu.

#### Staršie osoby

Na základe obmedzených údajov u pacientov s atopickou dermatitídou vo veku 65 rokov a starších bola pri dávke upadacitinibu 30 mg vyššia miera výskytu celkových nežiaducich reakcií v porovnaní s dávkou 15 mg.

Na základe obmedzených údajov u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou vo veku 65 rokov a starších bola pri dávke upadacitinibu 30 mg vyššia miera výskytu nežiaducich reakcií v porovnaní s dávkou 15 mg pri udržiavacej liečbe (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

V štúdiách fázy 3 bolo liečených celkovo 343 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s atopickou dermatitídou, z ktorých 167 bolo vystavených dávke 15 mg. Bezpečnostný profil upadacitinibu 15 mg u dospievajúcich bol podobný ako u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť 30 mg dávky u dospievajúcich sa stále skúma.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

dozrievanie erytrocytov a signály JAK3 hrajú dôležitú úlohu pri imunitnom mechanizme a funkcii lymfocytov.

V testoch na ľudských bunkách upadacitinib prednostne inhibuje signály JAK1 alebo JAK1/3 s funkčnou selektivitou oproti cytokínovým receptorom, ktoré prenášajú signál prostredníctvom párov JAK2. Atopická dermatitída je vyvolaná prozápalovými cytokínmi (vrátane IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 a IFN- $\gamma$ ), ktoré prenášajú signály cestou JAK1. Inhibícia JAK1 upadacitinibom znižuje signalizáciu mnohých mediátorov, ktoré vyvolávajú prejavy a príznaky atopickej dermatitídy, ako sú ekzematózne kožné lézie a svrbenie. Prozápalové cytokíny (primárne IL-6, IL-7, IL-15 a IFN $\gamma$ ) prenášajú signály dráhou JAK1 a sú súčasťou patológie zápalových ochorení čriev. Inhibícia JAK1 upadacitinibom moduluje signalizáciu cytokínov závislých na JAK, čo je základ pre zápalovú záťaž a prejavy a príznaky zápalových ochorení čriev.

### Farmakodynamické účinky

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

U zdravých dobrovoľníkov viedlo podanie upadacitinibu (lieková forma s okamžitým uvoľňovaním) k inhibícii fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6 (JAK1/JAK2) a fosforylácie STAT5 indukovanej IL-7 (JAK1/JAK3) závislej od dávky a koncentrácie v krvi. Maximálna inhibícia bola pozorovaná 1 hodinu od podania dávky, do konca dávkovacieho intervalu sa upravila na takmer východiskovú úroveň.

#### *Lymfocyty*

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

#### *hsCRP*

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

#### *Vakcinačné štúdie*

Vplyv upadacitinibu na humorálnu odpoveď po podaní adjuvantnej rekombinantnej vakcíny s glykoproteínom E proti herpes zoster sa hodnotil u 93 pacientov s reumatoidnou artritídou pri stabilnej liečbe upadacitinibom 15 mg. 98 % pacientov užívalo súbežne metotrexát. 49 % pacientov užívalo na začiatku liečby perorálne kortikosteroidy. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov s uspokojivou humorálnou odpoveďou definovanou ako  $\geq 4$ -násobné zvýšenie predvakcinačnej koncentrácie titra anti-glykoproteínu E v 16. týždni (4 týždne po očkovaní druhou dávkou). Vakcinácia pacientov liečených upadacitinibom 15 mg viedla k uspokojivej humorálnej odpovedi u 79/90 (88 % [95 % CI: 81,0; 94,5]) pacientov v 16. týždni.

Vplyv upadacitinibu na humorálnu odpoveď po podaní inaktivovanej pneumokokovej polysacharidovej konjugovanej vakcíny (13-valentnej, adsorbovanej) sa hodnotil u 111 pacientov s reumatoidnou artritídou pri stabilnej liečbe upadacitinibom 15 mg (n = 87) alebo 30 mg (n = 24). 97 % pacientov (n = 108) užívalo súbežne metotrexát. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov s uspokojivou humorálnou odpoveďou definovanou ako  $\geq 2$ -násobné zvýšenie koncentrácie protilátok od východiskovej hodnoty do 4. týždňa u najmenej 6 z 12 pneumokokových antigénov (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F). Výsledky v 4. týždni preukázali uspokojivú humorálnu odpoveď u 67,5 % (95 % CI: 57,4; 77,5) a 56,5 % (95 % CI: 36,3; 76,8) pacientov liečených upadacitinibom 15 mg resp. 30 mg.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

## Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne boli hodnotené v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách fázy 3 u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou a ktorí spĺňali klasifikačné kritéria ACR/EULAR 2010 (pozri tabuľku 4). Zúčastniť sa mohli pacienti vo veku 18 rokov a starší. Na začiatku sa vyžadovala prítomnosť minimálne 6 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov a dôkaz systémového zápalu na základe zvýšenia hladiny hsCRP. Štyri štúdie zahŕňali dlhodobé predĺženia až do 5 rokov a jedna štúdia (SELECT-COMPARE) zahŕňala dlhodobé predĺženie až do 10 rokov.

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

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

**Tabuľka 4 Súhrn klinických skúšaní**

Názov štúdie	Populácia (n)	Liečebné skupiny	Kľúčové výsledné stanovenia
SELECT- EARLY	bez predchádzajúce j liečby MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinib 15 mg</li> <li>upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul> Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primárny cieľový ukazovateľ: klinická remisia (DAS28-CRP) v 24. týždni</li> <li>Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP)</li> <li>ACR50</li> <li>Rádiografická progresia (mTSS)</li> <li>Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT- MONOTHERAP Y	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinib 15 mg</li> <li>upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul> Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 14. týždni</li> <li>Klinická remisia (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Ranná stuhnutosť</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinib 15 mg</li> <li>upadacitinib 30 mg</li> <li>placebo</li> </ul> Základná liečba csDMARD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>Klinická remisia (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Nízka aktivita ochorenia (CDAI)</li> <li>Ranná stuhnutosť</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT- COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinib 15 mg</li> <li>placebo</li> <li>adalimumab 40 mg</li> </ul> Základná liečba MTX	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primárny cieľový ukazovateľ: klinická remisia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) vs. adalimumab</li> </ul>

Názov štúdie	Populácia (n)	Liečebné skupiny	Kľúčové výsledné stanovenia
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rádiografická progresia (mTSS)</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia (CDAI)</li> <li>• Ranná stuhnutosť</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg</li> <li>• upadacitinib 30 mg</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Základná liečba csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny cieľový ukazovateľ: nízka aktivita ochorenia (DAS28-CRP) v 12. týždni</li> <li>• ACR20</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

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

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

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

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

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

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

### Klinická odpoveď

#### *Remisia a nízka aktivita ochorenia*

Nízku aktivitu ochorenia (DAS28-CRP  $\leq 3,2$ ) a klinickú remisiu (DAS28-CRP < 2,6) v štúdiách dosiahol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom (tabuľka 5). V štúdiu SELECT-COMPARE sa v 12. týždni dosiahli významne vyššie podiely nízkej aktivity ochorenia v porovnaní s adalimumabom. Celkovo bola nízka aktivita ochorenia a miera klinickej remisie konzistentné v skupinách pacientov s MTX alebo bez neho. V 3. roku ostalo 297/651 (45,6 %) a 111/327 (33,9 %) pacientov na pôvodne randomizovanej liečbe upadacitinibom 15 mg resp. adalimumabom v štúdiu SELECT COMPARE a 216/317 (68,1 %) a 149/315 (47,3 %) pacientov ostalo na pôvodne randomizovanej liečbe upadacitinibom 15 mg resp. monoterapiou MTX v štúdiu SELECT-EARLY. Medzi pacientmi, ktorí ostali na svojej pôvodne pridelennej liečbe, sa nízka aktivita ochorenia a klinická remisia udržali počas 3 rokov.

#### *Odpoveď ACR*

Vo všetkých štúdiách sa odpoveď ACR20, ACR50 a ACR70 v 12. týždni dosiahla u väčšieho počtu pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom (tabuľka 5). Nástup účinku bol rýchly vo všetkých sledovaných parametroch s väčšou odpoveďou pozorovanou už v 1. týždni pre ACR20. Boli pozorované pretrvávajúce miery odpovede (s MTX alebo

bez neho), pričom odpovede ACR20/50/70 boli zachované po dobu 3 rokov u pacientov, ktorí ostali na pôvodne pridelenej liečbe.

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

**Tabuľka 5 Odpoveď na liečbu a remisia**

Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Týždeň											
<b>LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt; 2,6 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤ 10 (% pacientov)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<p>Skratky: ACR20 (alebo 50 alebo 70) = zlepšenie podľa Americkej reumatologickej spoločnosti o ≥ 20 % (alebo o ≥ 50 % alebo o ≥ 70 %); ADA = adalimumab; CDAI = index klinickej aktivity ochorenia; CR = klinická remisia; CRP = C-reaktívny proteín, DAS28 = skóre aktivity ochorenia pre 28 kĺbov; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou, LDA = nízka aktivita ochorenia; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>f</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>g</sup> porovnanie nominálna p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo alebo MTX</p> <p><sup>h</sup> porovnanie nominálna p ≤ 0,001 upadacitinib vs. adalimumab</p> <p><sup>i</sup> porovnanie nominálna p ≤ 0,01 upadacitinib vs. adalimumab</p>											



Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby MTX	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND bDMARD-IR
<sup>j</sup> porovnanie nominálna $p < 0,05$ upadacitinib vs adalimumab <sup>k</sup> porovnanie nominálna $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo alebo MTX <sup>l</sup> porovnanie nominálna $p \leq 0,05$ upadacitinib vs. MTX Poznámka: Údaje v 48. týždni získané metódou Analýzy kompletného súboru (Full Analysis set, FAS) u randomizovanej skupiny vrátane pacientov bez odpovede					

### Rádiografická odpoveď

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

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla k významne väčšej inhibícii progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom v kombinácii s MTX v štúdiu SELECT-COMPARE a v monoterapii v porovnaní s MTX v štúdiu SELECT-EARLY (tabuľka 6). Analýzy skóre erózie a zúženia kĺbných štrbín boli totožné s celkovým skóre. Podiel pacientov bez rádiografickej progresie (zmena mTSS  $\leq 0$ ) bol významne vyšší pri upadacitinibe 15 mg v oboch štúdiách. Inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov bola zachovaná až do 96. týždňa v oboch štúdiách u pacientov, ktorí ostali na svojej pôvodne pridelennej liečbe upadacitinibom 15 mg (na základe dostupných výsledkov od 327 pacientov v štúdiu SELECT-COMPARE a 238 pacientov v SELECT-EARLY).

**Tabuľka 6 Rádiografické zmeny**

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

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

Liečba upadacitinibom 15 mg samostatne alebo v kombinácii s csDMARD viedla k významne väčšiemu zlepšeniu fyzických funkcií v porovnaní so všetkými porovnávanými liekmi, merané pomocou HAQ-DI (pozri tabuľku 7). Zlepšenie HAQ-DI sa udržalo počas 3 rokov u pacientov, ktorí

ostali na svojej pôvodne pridelenej liečbe upadacitinibom 15 mg na základe dostupných výsledkov zo štúdií SELECT COMPARE a SELECT EARLY.

**Tabuľka 7 Priemerná zmena HAQ-DI oproti východiskovému stavu<sup>a,b</sup>**

Štúdia	SELECT EARLY bez predchádzajúcej liečby MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	Liečebná skupina	UPA 15 mg	UPA 15 mg	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Skóre na začiatku, priemer	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. <sup>c</sup> /14. <sup>d</sup> týždeň	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
24. <sup>e</sup> /26. <sup>f</sup> týždeň	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

Skratky: ADA = adalimumab; HAQ-DI = index postihnutia na základe dotazníka hodnotiaceho zdravotný stav a index funkčnej neschopnosti; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty

<sup>b</sup> Index postihnutia na základe dotazníka hodnotiaceho zdravotný stav a index funkčnej neschopnosti: 0 = najlepší, 3 = najhorší; 20 otázok; 8 kategórií: obliekanie a starostlivosť o seba, vstávanie, stravovanie, chôdza, hygiena, dosah, stisk a aktivity.

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

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

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

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

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

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

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

### *Psoriatická artritída*

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

ložiskovú psoriázu v anamnéze. Pri obidvoch štúdiách bol primárnym cieľovým ukazovateľom podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR20 v 12. týždni.

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

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

### Klinická odpoveď

V oboch štúdiách dosiahol štatisticky významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg odpoveď ACR20 v porovnaní s placebom v 12. týždni (tabuľka 8). Nástup účinku bol rýchly vo všetkých sledovaných parametroch s väčšou odpoveďou pozorovanou už v 2. týždni pre ACR20.

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

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

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

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

**Tabuľka 8 Klinická odpoveď v štúdiách SELECT-PsA 1 a SELECT-PsA 2**

Štúdia	SELECT-PsA 1 nebiologické DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
<b>ACR20, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24, 42) <sup>d,e</sup>	
24. týždeň	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56. týždeň		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)

<b>ACR50, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24. týždeň	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56. týždeň		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
<b>ACR70, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24. týždeň	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56. týždeň		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
<b>MDA, % pacientov (95 % CI)</b>					
12. týždeň	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24. týždeň	12 (9; 15)	37 (32; 41) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
56. týždeň		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Hodnotenie entezytídy (LEI = 0), % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>					
12. týždeň	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24. týždeň	32 (27; 39)	54 (48; 60) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56. týždeň		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
<b>Hodnotenie daktylitídy (LEI = 0), % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>					
12. týždeň	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24. týždeň	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56. týždeň		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
<b>PASI75, % pacientov (95 % CI)<sup>c</sup></b>					
16. týždeň	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
24. týždeň	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56. týždeň		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
<b>PASI90, % pacientov (95 % CI)<sup>c</sup></b>					
16. týždeň	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
24. týždeň	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56. týždeň		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Skratky: ACR20 (alebo 50 alebo 70) <math>\geq</math> 20 % (alebo <math>\geq</math> 50 % alebo <math>\geq</math> 70 %) zlepšenie podľa Americkej akadémie reumatológie, ADA = adalimumab; bDMARD = biologické chorobu modifikujúce antireumatikum; IR = pacient s nedostatočnou odpoveďou; MDA = minimálna aktivita ochorenia (minimal disease activity); PASI75 (alebo 90) <math>\geq</math> 75 % (alebo <math>\geq</math> 90 %) zlepšenie oblasti psoriázy a indexu závažnosti; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>Pacienti, ktorí prerušili randomizovanú liečbu alebo u ktorých chýbali údaje v týždni hodnotenia, boli v analýzach hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu. Pokiaľ ide o MDA, hodnotenie entezytídy a daktylitídy v 24./56. týždni, jedinci, ktorým bola podaná záchranná liečba v 16. týždni boli v analýzach hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu.</p> <p><sup>a</sup> U pacientov s východiskovou entezytídou (n = 241, 270 resp. 265 pre SELECT-PsA 1 a n = 144 resp. 133 pre SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>b</sup> U pacientov s východiskovou daktylitídou (n = 126, 136 resp. 127 pre SELECT-PsA 1 a n = 64 resp. 55 pre SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>c</sup> U pacientov s východiskovou hodnotou psoriázy BSA <math>\geq</math> 3 % (n = 211, 214 resp. 211 pre SELECT-PsA 1 a n = 131 resp. 130 pre SELECT-PsA 2)</p> <p><sup>d</sup> primárny cieľový ukazovateľ</p> <p><sup>e</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita p <math>\leq</math> 0,001 upadacitinib vs. placebo</p> <p><sup>f</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita p <math>\leq</math> 0,001 upadacitinib vs. adalimumab (test neinferiority)</p>					

### Rádiografická odpoveď

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

Liečba upadacitinibom 15 mg viedla v 24. týždni k štatisticky významne väčšej inhibícii progresie štruktúrného poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom (tabuľka 9). Skóre erózie a skóre zúženia kĺbných štrbín boli v súlade s celkovým skóre. Podiel pacientov bez rádiografickej progresie (zmena mTSS  $\leq$  0,5) bol v 24. týždni vyšší pri upadacitinibe 15 mg v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 9 Rádiografické zmeny v SELECT-PsA 1**

Liečebná skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, priemerná zmena oproti východiskovému stavu (95 % CI)</b>			
24. týždeň	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
56. týždeň <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Podiel pacientov bez rádiografickej progresie<sup>b</sup>, % (95 % CI)</b>			
24. týždeň	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56. týždeň <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Skratky: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> Všetky údaje týkajúce sa placeba v 56. týždni odvodené pomocou lineárnej extrapolácie			
<sup>b</sup> Bez progresie definované ako zmena mTSS $\leq$ 0,5			
<sup>c</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo			

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

V štúdií SELECT-PsA 1 vykazovali pacienti liečení upadacitinibom 15 mg štatisticky významné zlepšenie fyzických funkcií oproti východiskovej hodnote na základe hodnotenia pomocou HAQ-DI v 12. týždni (-0,42 [95 % CI: -0,47, -0,37]) v porovnaní s placebom (-0,14 [95 % CI: -0,18, -0,09]); zlepšenie u pacientov liečených adalimumabom predstavovalo -0,34 (95 % CI: -0,38, -0,29). V štúdií SELECT-PsA 2 vykazovali pacienti liečení upadacitinibom 15 mg štatisticky významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v dotazníku HAQ-DI v 12. týždni (-0,30 [95 % CI: -0,37, -0,24]) v porovnaní s placebom (-0,10 [95 % CI: -0,16, -0,03]). V oboch štúdiách sa zlepšenie fyzických funkcií udržalo do 56. týždňa.

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

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

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

*Axiálna spondyloartritída*

*Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov vo veku 18 rokov alebo

starších s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu. Štúdia SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) predstavovala 52-týždňové, placebom kontrolované skúšanie u 314 pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s nedostatočnou odpoveďou na minimálne dva nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo s intoleranciou alebo kontraindikáciou NSAID. Pacienti museli mať objektívne príznaky zápalu indikované zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) (definované ako > horná hranica normálu) a/alebo sakroiliitídy na základe vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MRI) a žiadny definitívny rádiografický dôkaz štrukturálneho poškodenia sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali pri skríningu a návštevách na stanovenie východiskového stavu aktívne ochorenie, na základe skóre podľa Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (BASDAI)  $\geq 4$  a skóre v hodnotení celkovej bolesti chrbta pacientom  $\geq 4$  na číselnej hodnotiacej stupnici (NRS) 0 – 10. Pacienti mali vo východiskovom stave príznaky axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu v priemere 9,1 roka a 29,1 % pacientov súbežne používalo csDMARD. 32,9 % pacientov malo nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na liečbu bDMARD. Pacienti užívali upadacitinib 15 mg jedenkrát denne alebo placebo. V 52. týždni všetci pacienti randomizovaní do skupiny s placebom prešli na upadacitinib 15 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 14. týždni dosiahli odpoveď ASAS40 podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS). Súčasťou štúdie bolo dlhodobé predĺženie až do 2 rokov. Doteraz sú k dispozícii a uvádzajú sa iba údaje týkajúce sa účinnosti do 14. týždňa.

### Klinická odpoveď

V štúdiu SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg odpoveď ASAS40 v porovnaní s placebom v 14. týždni (tabuľka 10). Číselný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol pozorovaný vo všetkých časových bodoch od 2. týždňa až do 14. týždňa.

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

Účinnosť upadacitinibu 15 mg bola preukázaná vo všetkých podskupinách vrátane pohlavia, východiskového BMI, trvania príznakov axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, východiskovej hodnoty hsCRP, MRI sakroiliitídy a predchádzajúceho použitia bDMARD.

**Tabuľka 10 Klinická odpoveď v SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)**

Liečebná skupina	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
<b>ASAS40, % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>		
14. týždeň	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	22,2 (12,1; 32,3) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>		
14. týždeň	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>
<b>ASAS čiastočná remisia, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>
<b>Zmena oproti východiskovej hodnote v ASDAS-CRP (95 % CI)</b>		
14. týždeň	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup>
<b>ASDAS neaktívne ochorenie, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) <sup>c</sup>
<b>ASDAS nízka aktivita ochorenia, % pacientov (95 % CI)</b>		
14. týždeň	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>

Skratky: ASAS20 (alebo ASAS40) =  $\geq 20$  % (alebo  $\geq 40$  %) zlepšenie v hodnotení podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu; ASDAS-CRP = Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy C-reaktívny proteín; BASDAI = Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>a</sup> Odpoveď ASAS20 (ASAS40) je definovaná ako  $\geq 20$  % ( $\geq 40$  %) zlepšenie a absolútne zlepšenie oproti východiskovej hodnote o  $\geq 1$  jednotku ( $\geq 2$  jednotky) (rozmedzie 0 až 10) v  $\geq 3$  zo 4 domén (celkové hodnotenie pacienta, celková bolesť chrbta, funkcia a zápal) a žiadne zhoršenie potenciálnej zvyšnej domény (definované ako zhoršenie  $\geq 20$  % a  $\geq 1$  jednotka pre ASAS20 alebo definované ako zhoršenie  $> 0$  jednotiek v prípade ASAS40).

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

<sup>c</sup> mnohonásobné porovnanie/multiplicita  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo

Pri binárnych cieľových ukazovateľoch sú výsledky hodnotené metódou imputácie pacientov bez odpovede v spojitosti s viacnásobnou imputáciou. Pri kontinuálnych cieľových ukazovateľoch sú výsledky založené na priemernej zmene oproti východiskovému stavu, stanovené metódou najmenších štvorcov pomocou zmiešaných modelov pre opakované merania

### *Odpoveď súvisiaca s fyzickými funkciami a výsledky súvisiace so zdravím*

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

Pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenia celkovej bolesti chrbta a nočnej bolesti chrbta v porovnaní s placebom v 14. týždni.

Pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím a celkového zdravia v porovnaní s placebom v rámci hodnotenia podľa ASQoL, resp. indexu zdravia ASAS v 14. týždni.

### *Objektívne meranie zápalovej aktivity*

Príznaky zápalu sa hodnotili pomocou MRI a vyjadrovali sa ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre Kanadského konzorcia pre výskum spondyloartritídy (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) pre sakroiliakálne kĺby. V 14. týždni bolo pozorované významné zlepšenie zápalových príznakov na sakroiliakálnych kĺboch u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s placebom.

### *Ankylozujúca spondylitída (AS, rádiografická axiálna spondyloartritída)*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg jedenkrát denne sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou na základe skóre podľa Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)  $\geq 4$  a skóre v hodnotení celkovej bolesti chrbta pacientom  $\geq 4$ . Obe štúdie zahŕňali dlhodobé predĺženie až do 2 rokov.

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

Štúdia SELECT-AXIS 2 (AS) predstavovala 14-týždňové, placebom kontrolované skúšanie u 420 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou s predchádzajúcou expozíciou bDMARD (77,4 % pacientov malo nedostatočnú účinnosť na inhibítor TNF alebo inhibítor interleukínu-17 (IL-17i); 30,2 % pacientov malo intoleranciu; 12,9 % pacientov malo predchádzajúcu expozíciu ale nie nedostatočnú účinnosť na dva bDMARD). Pacienti mali vo východiskovom stave príznaky ankylozujúcej spondylitídy v priemere 12,8 roka a približne 31 % pacientov bolo na súbežnej liečbe použitím csDMARD. Pacienti užívali upadacitinib 15 mg jedenkrát denne alebo placebo. V 14. týždni všetci pacienti randomizovaní do skupiny s placebom prešli na upadacitinib 15 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 14. týždni dosiahli odpoveď ASAS40 podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS).

### Klinická odpoveď

V oboch štúdiách dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg odpoveď ASAS40 v porovnaní s placebom v 14. týždni (tabuľka 11). Číselný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol pozorovaný od 2. týždňa v štúdiu SELECT-AXIS a od 4. týždňa v štúdiu SELECT-AXIS 2 (AS) podľa ASAS40.

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

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

**Tabuľka 11 Klinická odpoveď**

Štúdia	SELECT-AXIS 1 bez predchádzajúcej liečby bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Liečebná skupina				
N	94	93	209	211
<b>ASAS40, % pacientov (95 % CI)<sup>a,b</sup></b>				
14. týždeň	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Rozdiel v porovnaní s placebom (95 % CI)	26,1 (12,6; 39,5) <sup>c</sup>		26,4 (17,9; 34,9)	
<b>ASAS20, % pacientov (95 % CI)<sup>a</sup></b>				
14. týždeň	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>c</sup>	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) <sup>c</sup>
<b>ASAS čiastočná remisia, % pacientov (95 % CI)</b>				
14. týždeň	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % pacientov (95 % CI)</b>				
14. týždeň	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) <sup>c</sup>
<b>Zmena oproti východiskovej hodnote v ASDAS-CRP (95% CI)</b>				
14. týždeň	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) <sup>e</sup>	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) <sup>c</sup>
<b>ASDAS neaktívne ochorenie, % pacientov (95 % CI)</b>				
14. týždeň	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) <sup>c</sup>
<b>ASDAS nízka aktivita ochorenia, % pacientov (95 % CI)</b>				
14. týždeň	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup>	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) <sup>c</sup>
<b>ASDAS významné zlepšenie, % pacientov (95 % CI)</b>				
14. týždeň	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) <sup>e</sup>



<sup>a</sup> Odpoveď ASAS20 (ASAS40) je definovaná ako  $\geq 20\%$  ( $\geq 40\%$ ) zlepšenie a absolútne zlepšenie oproti východiskovej hodnote  $\geq 1$  ( $\geq 2$ ) jednotku (jednotky) (rozmedzie 0 až 10) v  $\geq 3$  zo 4 domén (celkové hodnotenie pacienta, celková bolesť chrbta, funkcia a zápal) a žiadne zhoršenie potenciálnej zvyšnej domény (definované ako zhoršenie  $\geq 20\%$  a  $\geq 1$  jednotka pre ASAS20 alebo definované ako zhoršenie  $> 0$  jednotiek v prípade ASAS40).

<sup>b</sup> primárny cieľový ukazovateľ

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

<sup>d</sup> mnohonásobné porovnávanie/multiplicita  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs. placebo

<sup>e</sup> porovnanie bez kontroly multiplicity

<sup>f</sup> post-hoc analýza pre štúdiu SELECT-AXIS 1, bez kontroly multiplicity

Pri binárnych cieľových ukazovateľoch boli výsledky v 14. týždni hodnotené metódou imputácie pacientov bez odpovede (štúdiá SELECT-AXIS 1) a metódou imputácie pacientov bez odpovede v spojení s metódou viacnásobnej imputácie (štúdiá SELECT-AXIS 2 [AS]). Pri kontinuálnych cieľových ukazovateľoch sú výsledky v 14. týždni založené na priemernej zmene oproti východiskovému stavu, stanovené metódou najmenších štvorcov pomocou zmiešaných modelov pre opakované merania.

Na základe hodnotenia cieľových ukazovateľov uvedených v tabuľke 11 sa v štúdiu SELECT-AXIS 1 udržala účinnosť počas obdobia 2 rokov.

#### *Odpoveď súvisiaca s fyzickými funkciami a výsledky súvisiace so zdravím*

Pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali v oboch štúdiách významné zlepšenie fyzických funkcií oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v rámci hodnotenia pomocou zmeny Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) v 14. týždni. V štúdiu SELECT-AXIS 1 bolo zlepšenie BASFI udržané počas obdobia 2 rokov.

V štúdiu SELECT-AXIS 2 (AS) pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenia celkovej bolesti chrbta a nočnej bolesti chrbta v porovnaní s placebom v 14. týždni.

V štúdiu SELECT-AXIS 2 (AS) pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím a celkového zdravia v porovnaní s placebom v rámci hodnotenia podľa ASQoL, resp. indexu zdravia ASAS v 14. týždni.

#### *Entezitída*

V štúdiu SELECT-AXIS 2 (AS), pacienti s existujúcou entezitídou ( $n = 310$ ) liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenie entezitídy v porovnaní s placebom v rámci merania zmeny Maastrichtského skóre ankylozujúcej spondylitídy a entezitídy (Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthsitis Score, MASES) v porovnaní s východiskovým stavom v 14. týždni.

#### *Mobilita chrbtice*

V štúdiu SELECT-AXIS 2 (AS), pacienti liečení upadacitinibom 15 mg preukázali významné zlepšenie mobility chrbtice v porovnaní s placebom v rámci merania zmeny Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) v porovnaní s východiskovým stavom v 14. týždni.

#### *Objektívne meranie zápalovej aktivity*

Príznaky zápalu sa hodnotili pomocou MRI a vyjadrovali sa ako zmena oproti východiskovému stavu v skóre SPARCC pre chrbticu. V oboch štúdiách bolo v 14. týždni pozorované významné zlepšenie zápalových príznakov na chrbtici u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg v porovnaní s placebom. V štúdiu SELECT-AXIS 1 sa zlepšenie zápalovej aktivity hodnotené MRI udržalo počas 2 rokov.

## *Atopická dermatitída*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu 15 mg a 30 mg jedenkrát denne sa hodnotila v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách fázy 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 a AD UP) na celkovom počte 2 584 pacientov (vo veku 12 rokov a starších). Upadacitinib bol hodnotený u 344 dospievajúcich a 2 240 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou (AD), ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní lokálnymi liekmi. Na začiatku museli mať pacienti všetky z nasledovných parametrov: skóre v hodnotení Investigator's Global Assessment (vIGAAD)  $\geq 3$  v celkovom hodnotení AD (erytém, indurácia/papulácia a sekrécia/tvorba krusty) na stupnici závažnosti od 0 do 4, skóre indexu oblasti a závažnosti ekzému (EASI)  $\geq 16$  (zložené skóre hodnotiace rozsah a závažnosť erytému, edému/papulácie, škrabancov a lichenifikácie na 4 rôznych miestach na tele), postihnutie minimálneho povrchu tela (BSA)  $\geq 10$  % a týždenný priemer na číselnej stupnici najhoršieho svrbenia (NRS)  $\geq 4$ .

Vo všetkých troch štúdiách dostávali pacienti upadacitinib v dávkach 15 mg, 30 mg jedenkrát denne alebo zodpovedajúce placebo počas 16 týždňov. V štúdiu AD UP dostávali pacienti súbežne aj lokálne kortikosteroidy (TCS). Po ukončení dvojito zaslepeného obdobia mali pacienti pôvodne randomizovaní na liečbu upadacitinibom pokračovať v užívaní rovnakej dávky až do 260. týždňa. Pacienti v skupine s placebom boli znovu randomizovaní v pomere 1 : 1 na upadacitinib 15 mg alebo 30 mg do 260. týždňa.

### *Východiskové charakteristiky*

V monoterapeutických štúdiách (MEASURE UP 1 a 2) malo 50,0 % pacientov východiskové skóre vIGA-AD 3 (stredné) a 50,0 % pacientov malo východiskové skóre vIGA-AD 4 (závažné). Priemerné východiskové skóre EASI bolo 29,3 a stredová východisková hodnota týždenného priemeru na číselnej stupnici najhoršieho svrbenia bola 7,3. V súbežnej štúdiu TCS (AD UP) malo 47,1 % pacientov východiskové skóre vIGA-AD 3 (stredné) a 52,9 % pacientov malo východiskové skóre vIGA-AD 4 (závažné). Priemerné východiskové skóre EASI bolo 29,7 a stredová východisková hodnota týždenného priemeru na číselnej stupnici najhoršieho svrbenia bola 7,2.

### *Klinická odpoveď*

#### *Štúdie monoterapie (MEASURE UP 1 A MEASURE UP 2) a súbežná štúdia TCS (AD UP)*

Významne väčší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg alebo 30 mg dosiahol v 16. týždni skóre vIGA-AD 0 alebo 1, EASI 75 alebo  $\geq 4$ -bodové zlepšenie najhoršieho svrbenia NRS v porovnaní s placebom. Dosiahlo sa aj rýchle zlepšenie hojenia kože a svrbenia (pozri tabuľku 12).

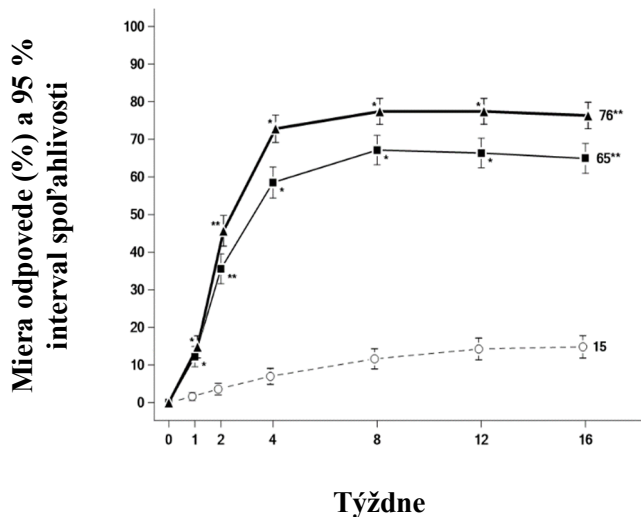
Obrázok 1 ukazuje podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď EASI 75, a priemernú percentuálnu zmenu od východiskovej hodnoty pri najhoršom svrbení NRS do 16. týždňa v štúdiách MEASURE UP 1 a 2.

**Tabuľka 12 Výsledky účinnosti upadacitinibu**

Štúdia	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Počet randomizovaných jedincov	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Cieľové ukazovatele v 16. týždni, % respondentov (95 % CI)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (koprimárny)	8 (5,12)	48 <sup>d</sup> (42,54)	62 <sup>d</sup> (56,68)	5 (2,7)	39 <sup>d</sup> (33,45)	52 <sup>d</sup> (46,58)	11 (7,14)	40 <sup>d</sup> (34,45)	59 <sup>d</sup> (53,64)
EASI 75 <sup>a</sup> (koprimárny)	16 (12,21)	70 <sup>d</sup> (64,75)	80 <sup>d</sup> (75,84)	13 (9,17)	60 <sup>d</sup> (54,66)	73 <sup>d</sup> (68,78)	26 (21,31)	65 <sup>d</sup> (59,70)	77 <sup>d</sup> (72,82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5,11)	53 <sup>d</sup> (47,59)	66 <sup>d</sup> (60,71)	5 (3,8)	42 <sup>d</sup> (37,48)	58 <sup>d</sup> (53,64)	13 (9,17)	43 <sup>d</sup> (37,48)	63 <sup>d</sup> (58,69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0,3)	17 <sup>d</sup> (12,21)	27 <sup>d</sup> (22,32)	1 (0,2)	14 <sup>d</sup> (10,18)	19 <sup>d</sup> (14,23)	1 (0,3)	12 <sup>e</sup> (8,16)	23 <sup>d</sup> (18,27)
Najhoršie svrbenie NRS <sup>c</sup> (≥ 4-bodové zlepšenie)	12 (8,16)	52 <sup>d</sup> (46,58)	60 <sup>d</sup> (54,66)	9 (6,13)	42 <sup>d</sup> (36,48)	60 <sup>d</sup> (54,65)	15 (11,19)	52 <sup>d</sup> (46,58)	64 <sup>d</sup> (58,69)
<b>Cieľové ukazovatele so skorým nástupom, % respondentov (95 % CI)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (2. týždeň)	4 (1,6)	38 <sup>d</sup> (32,44)	47 <sup>d</sup> (42,53)	4 (1,6)	33 <sup>d</sup> (27,39)	44 <sup>d</sup> (38,50)	7 (4,10)	31 <sup>d</sup> (26,36)	44 <sup>d</sup> (38,50)
Najhoršie svrbenie NRS (zlepšenie o ≥ 4 body v 1. týždni) <sup>c,f</sup>	0 (0,1)	15 <sup>d</sup> (11,19)	20 <sup>d</sup> (15,24)	1 (0,2)	7 <sup>d</sup> (4,11)	16 <sup>d</sup> (11,20)	3 (1,5)	12 <sup>d</sup> (8,16)	19 <sup>d</sup> (15,24)
<p>Skratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>Jedinci, ktorým bola podaná záchranná liečba alebo u ktorých chýbali údaje, boli hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu. Počet a percento pacientov, ktorí boli kvôli podaniu záchranej liečby hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu v ukazovateľoch EASI 75 a vIGA-AD 0/1 v 16. týždni v skupinách s placebom, upadacitinibom 15 mg resp. upadacitinibom 30 mg bolo 132 (47,0 %); 31 (11,0 %); 16 (5,6%) v MEASURE UP 1; 119 (42,8 %); 24 (8,7 %); 16 (5,7 %) v MEASURE UP 2 a 78 (25,7 %); 15 (5,0 %); 14 (4,7 %) v AD UP.</p> <p><sup>a</sup> Na základe počtu randomizovaných jedincov</p> <p><sup>b</sup> Respondent bol definovaný ako pacient so skóre vIGA-AD 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o ≥ 2 body na ordinálnej stupnici 0 až 4</p> <p><sup>c</sup> Výsledky uvedené v podskupine jedincov vhodných na posúdenie (pacienti s najhorším svrbením NRS ≥ 4 na začiatku)</p> <p><sup>d</sup> Štatisticky významné v porovnaní s placebom s p &lt; 0,001</p> <p><sup>e</sup> p &lt; 0,001 verus placebo, bez kontroly multiplicity</p> <p><sup>f</sup> V rámci štúdií MEASURE UP 1 a 2 bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom už 1. deň od začatia liečby upadacitinibom pri dávke 30 mg a 2 dni po začatí liečby upadacitinibom pri dávke 15 mg</p>									

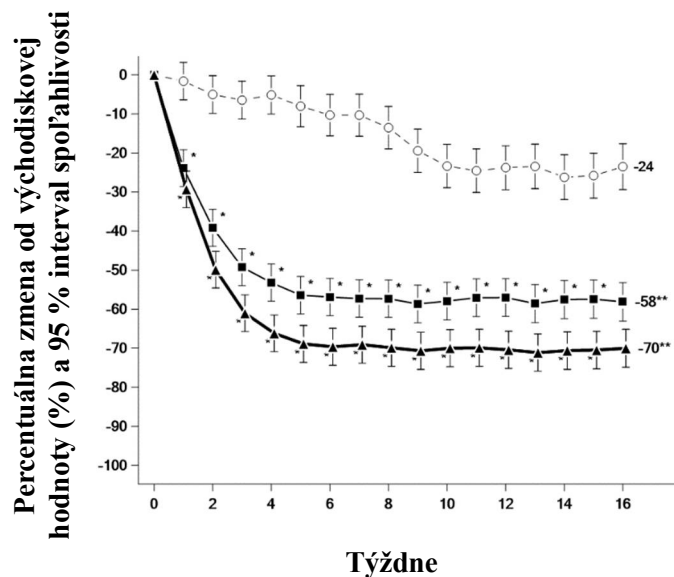
**Obrázok 1 Podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď EASI 75 a priemerná percentuálna zmena od východiskovej hodnoty pri najhoršom svrbení NRS v štúdiách MEASURE UP 1 a MEASURE UP 2**

**Podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď EASI 75**



○— Placebo  
 ■— RINVOQ 15 mg QD  
 ▲— RINVOQ 30 mg QD

**Priemerná percentuálna zmena od východiskovej hodnoty pri najhoršom svrbení NRS**



○— Placebo  
 ■— RINVOQ 15 mg QD  
 ▲— RINVOQ 30 mg QD

\*:  $p < 0,001$  verzus placebo, bez kontroly multiplicity  
 \*\*: štatisticky významné v porovnaní s placebom s  $p < 0,001$

Účinky liečby v podskupinách (hmotnosť, vek, pohlavie, rasa a predchádzajúca systémová liečba imunosupresívami) boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

Výsledky v 16. týždni sa zachovali až do 52. týždňa u pacientov liečených upadacitinibom 15 mg alebo 30 mg.

*Kvalita života/výsledky hlásené pacientom*

**Tabuľka 13 Výsledky upadacitinibu hlásené pacientom v 16. týždni**

Štúdia	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Liečebná skupina						
Počet randomizovaných pacientov	281	281	285	278	276	282
<b>% respondentov (95 % CI)</b>						
ADerm-SS Skin Pain (bolesť kože) (≥ 4-bodové zlepšenie) <sup>a</sup>	15 (10,20)	54 <sup>e</sup> (47,60)	63 <sup>e</sup> (57,69)	13 (9,18)	49 <sup>e</sup> (43,56)	65 <sup>e</sup> (59,71)
ADerm-IS Sleep (spánok) (≥ 12-bodové zlepšenie) <sup>a,b</sup>	13 (9,18)	55 <sup>e</sup> (48,62)	66 <sup>e</sup> (60,72)	12 (8,17)	50 <sup>e</sup> (44,57)	62 <sup>e</sup> (56,69)
DLQI 0/1	4 (2,7)	30 <sup>e</sup> (25,36)	41 <sup>e</sup> (35,47)	5 (2,7)	24 <sup>e</sup> (19,29)	38 <sup>e</sup> (32,44)
Úzkosť podľa HADS < 8 a depresia podľa HADS < 8 <sup>d</sup>	14 (8,20)	46 <sup>e</sup> (37,54)	49 <sup>e</sup> (41,57)	11 (6,17)	46 <sup>e</sup> (38,54)	56 <sup>e</sup> (48,64)
<p>Skratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatologický index kvality života; HADS = Stupnica hodnotenia úzkosti a depresie pri hospitalizácii</p> <p>Jedinci, ktorým bola podaná záchranná liečba alebo u ktorých chýbali údaje, boli hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu.</p> <p>Uvedené prahové hodnoty zodpovedajú minimálnemu klinicky dôležitému rozdielu (MCID) a boli použité na stanovenie odpovede.</p> <p><sup>a</sup> Výsledky uvedené v podskupine pacientov vhodných na posúdenie (pacienti s hodnotiacim skóre &gt; MCID na začiatku).</p> <p><sup>b</sup> ADerm-IS Sleep hodnotí ťažkosti so zaspávaním, vplyv na spánok a nočné prebúdzanie spôsobené AD.</p> <p><sup>c</sup> Výsledky uvedené v podskupine pacientov vhodných na posúdenie (pacienti s DLQI &gt; 1 na začiatku).</p> <p><sup>d</sup> Výsledky preukázané u podskupiny pacientov, ktorí sa mohli zúčastniť hodnotenia (pacienti s úzkosťou podľa HADS ≥ 8 alebo depresiou podľa HADS ≥ 8 na začiatku liečby)</p> <p><sup>e</sup> Štatisticky významné v porovnaní s placebom s p &lt; 0,001</p>						

### *Ulcerózna kolitída*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu boli hodnotené v troch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3: dve replikované štúdie úvodnej dávky, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) a UC-2 (U-ACCOMPLISH) a štúdia udržiavacej dávky UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Aktivita ochorenia bola hodnotená na základe prispôbeného Mayo skóre (adapted Mayo score, aMS, systém Mayo skóre s výnimkou Celkového posúdenia lekárom), ktoré je v rozsahu od 0 do 9 a má tri podskóre, kde je každému pridelené hodnotenie 0 (normálne) až 3 (najzávažnejšie): podskóre frekvencie stolice (stool frequency subscore, SFS), podskóre krvácania z konečníka (rectal bleeding subscore, RBS) a podskóre centrálne hodnotenej endoskopie (centrally-reviewed endoscopy subscore, ES).

### *Štúdie úvodnej dávky (UC-1 a UC-2)*

V štúdiách UC-1 a UC-2 bolo randomizovaných 988 pacientov (473 resp. 515 pacientov) na upadacitinib 45 mg jedenkrát denne alebo placebo v trvaní 8 týždňov s pomerom pridelenia liečby

2 : 1 a zahrnutím do analýzy účinnosti. Všetci zaradení pacienti mali stredne ťažkú až ťažkú aktívnu ulceróznú kolitídu definovanú ako hodnota aMS 5 až 9 a hodnota ES 2 alebo 3 a preukázanú neúspešnú liečbu vrátane nedostatočnej odpovede, straty odpovede, intolerancie predchádzajúcej konvenčnej a/alebo biologickej liečby. Neúspešná predchádzajúca liečba minimálne 1 biologickej liečbou (predchádzajúca neúspešná biologickej liečba) bola pozorovaná u 52 % (246/473) resp. 51 % (262/515) pacientov. Neúspešná predchádzajúca liečba konvenčnou liečbou, nie však biologickej (bez predchádzajúcej neúspešnej biologickej liečby) bola pozorovaná u 48 % (227/473) resp. 49 % (253/515) pacientov.

Na začiatku liečby v štúdiách UC-1 a UC-2 39 % resp. 37 % pacientov užívalo kortikosteroidy, 1,1 % resp. 0,6 % pacientov dostávalo metotrexát a 68 % resp. 69 % pacientov dostávalo aminosalicyláty. Súbežné podávanie tiopurínu nebolo počas trvania štúdií povolené. Aktivita ochorenia pacientov bola stredne závažná (aMS  $\geq 5$ ,  $\leq 7$ ) u 61 % resp. 60 % pacientov a závažná (aMS  $> 7$ ) u 39 % resp. 40 % pacientov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia podľa aMS v 8. týždni. V tabuľke 14 sú uvedené primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele vrátane klinickej odpovede, hojenia sliznice, histologicko-endoskopického hojenia sliznice a hlbokého hojenia sliznice.

**Tabuľka 14 Podiel pacientov, ktorí splnili primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti v 8. týždni v štúdiách úvodnej dávky UC-1 a UC-2**

Cieľový ukazovateľ	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Rozdiel liečby (95 % CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Rozdiel liečby (95 % CI)
<b>Klinická remisia<sup>a</sup></b>	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
<b>Klinická odpoveď<sup>b</sup></b>	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
<b>Hojenie sliznice<sup>c</sup></b>	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
<b>Histologicko-endoskopické hojenie sliznice<sup>d</sup></b>	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
<b>Hlboké hojenie sliznice<sup>e</sup></b>	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>†</sup>	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>†</sup>	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Skratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = prispôsobené Mayo skóre, založené na systéme Mayo skóre (s výnimkou Celkového posúdenia lekárom), ktoré je v rozsahu od 0 do 9 a má tri podskóre, kde je každému pridelené hodnotenie 0 (normálne) až 3 (najzávažnejšie): podskóre frekvencie stolice (stool frequency subscore, SFS), podskóre krvácania z konečníka (rectal bleeding subscore, RBS) a podskóre centrálne hodnotenej endoskopie (centrally-reviewed endoscopy subscore, ES).

<sup>†</sup>Počet pacientov „Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby“ v štúdiách UC-1 a UC-2 je 78 resp. 89 v skupine s placebom a 168 resp. 173 v skupine s upadacitinibom 45 mg; počet pacientov „Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby“ v štúdiách UC-1 a UC-2 je 76 resp. 85 v skupine s placebom a 151 resp. 168 v skupine s upadacitinibom 45 mg.

\*  $p < 0,001$ , upravený rozdiel liečby (95 % CI)

<sup>a</sup> Podľa aMS: SFS  $\leq 1$  a nie viac ako východisková hodnota, RBS = 0, ES  $\leq 1$  bez krehkosti (friability)

<sup>b</sup> Podľa aMS: zníženie o  $\geq 2$  body a  $\geq 30$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou a zníženie RBS  $\geq 1$  v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo absolútne RBS  $\leq 1$ .

<sup>c</sup> ES  $\leq 1$  bez krehkosti (friability)

<sup>d</sup> ES  $\leq 1$  bez krehkosti (friability) a Geboesov index  $\leq 3,1$  (znamenajúci infiltráciu neutrofilov v  $< 5$  % krýpt, žiadne poškodenie krýpt a žiadne erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo.)

<sup>e</sup> ES = 0, Geboesov index  $< 2$  (znamenajúci neprítomnosť neutrofilov v kryptách alebo lamina propria a žiadne zvýšenie počtu eozinofilov, žiadne poškodenie krýpt a žiadne erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo)

### *Aktivita ochorenia a príznaky*

Čiastočne prispôsobené Mayo skóre (partial adapted Mayo score, paMS) sa skladá z SFS a RBS. Symptomatická odpoveď podľa paMS je definovaná ako zníženie o  $\geq 1$  bod a  $\geq 30$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou a zníženie RBS o  $\geq 1$  alebo absolútne RBS  $\leq 1$ . Štatisticky významné zlepšenie pri porovnaní s placebom podľa paMS bolo pozorované už v 2. týždni (štúdia UC-1: 60,1 % v porovnaní s 27,3 % a štúdia UC-2: 63,3 % v porovnaní s 25,9 %).

### *Predĺžené obdobie úvodnej liečby*

Celkovo 125 pacientov v štúdiách UC-1 a UC-2, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď po 8. týždňoch liečby upadacitinibom 45 mg jedenkrát denne, vstúpilo do 8-týždňového otvoreného predĺženého obdobia indukcie. Po liečbe ďalších 8 týždňov (celkom 16 týždňov) upadacitinibom 45 mg jedenkrát denne dosiahlo klinickú odpoveď podľa aMS 48,3 % pacientov. Z pacientov s odpoveďou na liečbu po 16-týždňovej liečbe upadacitinibom 45 mg jedenkrát denne si 35,7 % resp. 66,7 % pacientov udržalo klinickú odpoveď podľa aMS a 19,0 % resp. 33,3 % pacientov dosiahlo klinickú remisiu podľa aMS v 52. týždni udržiavacou liečbou s dávkou upadacitinibu 15 mg resp. 30 mg jedenkrát denne.

### *Štúdia udržiavacej dávky (UC-3)*

Analýza účinnosti pre štúdiu UC-3 bola hodnotená u 451 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa aMS 8-týždňovou úvodnou liečbou s dávkou upadacitinibu 45 mg jedenkrát denne. Pacienti boli randomizovaní na užívanie dávky upadacitinibu 15 mg, 30 mg alebo placebo jedenkrát denne v trvaní až 52 týždňov.



Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia podľa aMS v 52. týždni. V tabuľke 15 sú uvedené sekundárne cieľové ukazovatele vrátane udržania klinickej odpovede, klinickej remisie bez užívania kortikosteroidov, hojenia sliznice, histologicko-endoskopického hojenia sliznice a hlbokého hojenia sliznice.

**Tabuľka 15 Podiel pacientov, ktorí splnili primárne a kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti v 52. týždni v štúdiách udržiavacej dávky UC-3**

	<b>PBO N = 149</b>	<b>UPA 15 mg N = 148</b>	<b>UPA 30 mg N = 154</b>	<b>Rozdiel liečby 15 mg v porovnaní s PBO (95 % CI)</b>	<b>Rozdiel liečby 30 mg v porovnaní s PBO (95 % CI)</b>
<b>Klinická remisia<sup>a</sup></b>	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
<b>Udržanie klinickej remisie<sup>b</sup></b>	N = 54 22,2 %	N = 47 59,2 %	N = 58 69,7 %	37,4 %* (20,3; 54,6)	47,0 %* (30,7; 63,3)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
<b>Klinická remisia bez užívania kortikosteroidov<sup>c</sup></b>	N = 54 22,2 %	N = 47 57,1 %	N = 58 68,0 %	35,4 %* (18,2; 52,7)	45,1 %* (28,7; 61,6)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
<b>Hojenie sliznice<sup>d</sup></b>	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
<b>Histologicko-endoskopické hojenie sliznice<sup>e</sup></b>	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
<b>Hlboké hojenie sliznice<sup>f</sup></b>	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby <sup>+</sup>	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby <sup>+</sup>	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Skratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = prispôbené Mayo skóresystém Mayo skóre, založené na systéme Mayo skóre (s výnimkou Celkového posúdenia lekárom), ktoré je v rozsahu od 0 do 9 a má tri podskóre, kde je každému pridelené hodnotenie 0 (normálne) až 3 (najzávažnejšie): podskóre frekvencie stolice (stool frequency subscore, SFS), podskóre krvácania z konečníka (rectal bleeding subscore, RBS) a podskóre centrálne hodnotenej endoskopie (centrally-reviewed endoscopy subscore, ES).



<sup>†</sup>Počet pacientov v skupine „Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby“ je 81, 71 a 73 (skupina placebo, upadacitinib 15 mg a 30 mg). Počet pacientov v skupine „Bez predchádzajúceho zlyhanie biologickej liečby“ je 68, 77 a 81 (skupina placebo, upadacitinib 15 mg a 30 mg).

\*  $p < 0,001$ , upravený rozdiel liečby (95 % CI)

<sup>a</sup> Podľa aMS: SFS  $\leq 1$  a nie viac ako východisková hodnota, RBS = 0, ES  $\leq 1$  bez krehkosti

<sup>b</sup> Klinická remisia podľa aMS v 52. týždni medzi pacientmi, ktorí dosiahli klinickú remisiu na konci obdobia začiatkovej liečby.

<sup>b</sup> Klinická remisia podľa aMS v 52. týždni a bez užívania kortikosteroidov  $\geq 90$  dní bezprostredne predchádzajúcich 52. týždňu medzi pacientmi, ktorí dosiahli klinickú remisiu na konci obdobia úvodnej liečby.

<sup>d</sup> ES  $\leq 1$  bez krehkosti

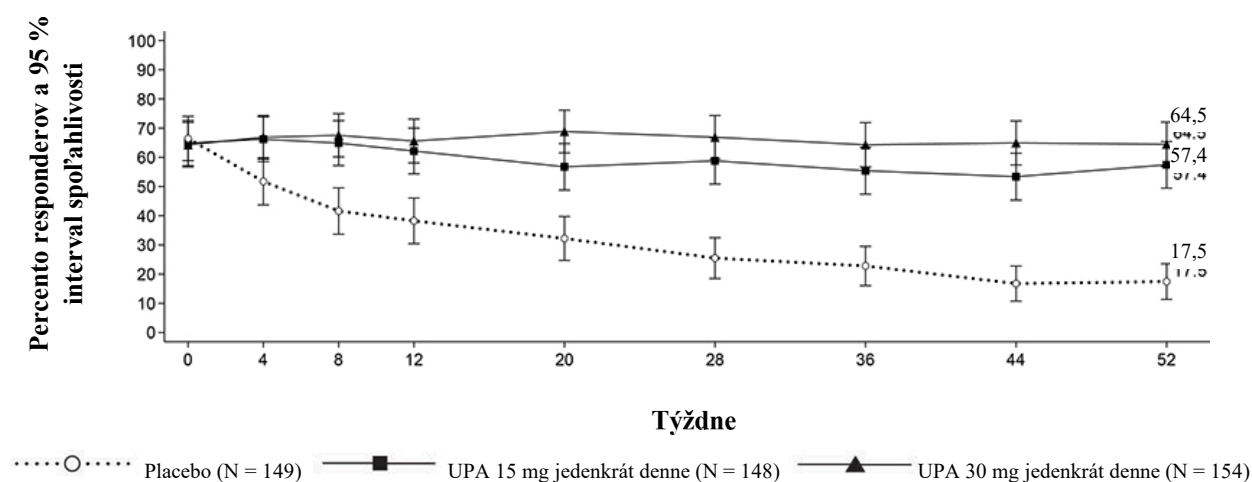
<sup>e</sup> ES  $\leq 1$  bez krehkosti a Geboesov index  $\leq 3,1$  (znamenajúci infiltráciu neutrofilov v  $< 5$  % krýpt, žiadne poškodenie krýpt a žiadne erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo.)

<sup>f</sup> ES = 0, Geboesov index  $< 2$  (znamenajúci neprítomnosť neutrofilov v kryptách alebo lamina propria a žiadne zvýšenie počtu eozinofilov, žiadne poškodenie krýpt a žiadne erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo).

### Príznaky ochorenia

Symptomatická remisia podľa paMS, definovaná ako SFS  $< 1$  a RBS = 0, sa dosiahla v priebehu času do 52. týždňa viac pacientov liečených oboma dávkami upadacitinibu 15 mg a 30 mg jedenkrát denne v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (obrázok 2).

### Obrázok 2 Podiel pacientov so symptomatickou remisiou podľa čiastočného prispôbeného Mayo skóre v priebehu času v štúdiách udržiavacej dávky UC-3



### Endoskopické vyšetrenie

Endoskopická remisia (normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice) bola definovaná ako skóre ES na úrovni 0. V 8. týždni dosiahol endoskopickú remisiu významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 45 mg jedenkrát denne v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (UC-1: 13,7 % vs. 1,3 %; UC-2: 18,2 % vs. 1,7 %). V štúdií UC-3 podstatne väčší podiel pacientov užívajúcich upadacitinib 15 mg a 30 mg jedenkrát denne v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo dosiahol endoskopickú remisiu v 52. týždni (24,2 % a 25,9 % vs. 5,6 %). Udržanie hojenia sliznice v 52. týždni (ES  $\leq 1$  bez krehkosti) bolo pozorované u podstatne väčšieho podielu pacientov liečených upadacitinibom 15 mg a 30 mg jedenkrát denne v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (61,6 % a 69,5 % vs. 19,2 %) medzi pacientmi, ktorí dosiahli hojenie sliznice na konci úvodného obdobia.

## *Kvalita života*

U pacientov liečených upadacitinibom bolo preukázané podstatne väčšie a klinicky významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím, merané celkovým skóre Dotazníka pre zápalové ochorenia čreva (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) v porovnaní s placebom. Zlepšenia boli pozorované v skóre všetkých 4 oblastí: systémové príznaky (vrátane únavy), sociálne fungovanie, emočné fungovanie a črevné príznaky (vrátanie bolesti brucha a nutkania na urgentnú stolicu). Zmeny celkového skóre IBDQ v 8. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou pre upadacitinib 45 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom boli 55,3 resp. 21,7 v štúdiu UC-1 a 52,2 resp. 21,1 v štúdiu UC-2. Zmeny celkového skóre IBDQ v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou boli 49,2; 58,9 resp. 17,9 pre upadacitinib 15 mg, 30 mg jedenkrát denne, resp. placebo.

## *Crohnova choroba*

Účinnosť a bezpečnosť upadacitinibu boli hodnotené v troch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3: dvoch štúdiách úvodnej dávky, CD-1 (U-EXCEED) a CD-2 (U-EXCEL), nasledované 52-týždňovým obdobím udržiavacej liečby a dlhodobým predĺžením CD-3 (U-ENDURE). Koprímárne cieľové ukazovatele boli klinická remisia a endoskopická odpoveď v 12. týždni v CD-1 a CD-2 a v 52. týždni v CD-3.

Zaradení pacienti mali 18 až 75 rokov a stredne ťažkú až ťažkú aktívnu Crohnovu chorobu (CD), definovanú prítomnosťou veľmi mäkkej alebo tekutej stolice s priemernou dennou frekvenciou (stool frequency, SF)  $\geq 4$  a/alebo skóre bolesti brucha (abdominal pain score, APS)  $\geq 2$  a jednoduché skóre centrálne hodnotenej endoskopie pri CD (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD)  $\geq 6$  alebo  $\geq 4$  pri izolovanom ochorení ilea s vylúčením zužujúcich zložiek. Pacienti so symptomatickými striktúrami čreva neboli do štúdií CD zaradení.

### Štúdie úvodnej dávky (CD-1 a CD-2)

V CD-1 a CD-2 bolo 1021 pacientov (495 resp. 526 pacientov) randomizovaných na upadacitinib 45 mg jedenkrát denne alebo placebo počas 12 týždňov v pomere alokácie liečby 2:1.

V CD-1 mali všetci pacienti nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na liečbu jedným alebo viacerými biologickými liekmi (predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby). Z týchto pacientov malo 61 % (301/495) nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na liečbu dvoma alebo viacerými biologickými liekmi.

V CD-2 malo 45 % (239/526) pacientov nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na liečbu jedným alebo viacerými biologickými liekmi (predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby) a 55 % (287/526) malo nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na konvenčnú liečbu, ale nie na biologickú liečbu (bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby).

Na začiatku CD-1 a CD-2 dostávalo 34 % a 36 % pacientov kortikosteroidy, 7 % a 3 % pacientov dostávalo imunomodulátory a 15 % a 25 % pacientov dostávalo aminosalicyláty.

V oboch štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy na začiatku štúdie, začalo v 4. týždni s režimom znižovania dávky.

Obe štúdie zahŕňali 12-týždňové obdobie predĺženej liečby upadacitinibom 30 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí dostávali upadacitinib 45 mg jedenkrát denne a nedosiahli v 12. týždni klinickú odpoveď podľa SF/APS ( $\geq 30$  % pokles priemernej dennej frekvencie veľmi mäkkej alebo tekutej stolice a/alebo  $\geq 30$  % pokles priemerného denného APS a ani jedna z týchto hodnôt nebola väčšia ako na začiatku štúdie).

### Klinická aktivita ochorenia a príznaky

V CD-1 a CD-2 bol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 45 mg, ktorí dosiahli koprímárny cieľový ukazovateľ klinickú remisiu v 12. týždni v porovnaní s placebom (tabuľka 16). Nástup účinnosti bol rýchly a účinnosť bola dosiahnutá už v 2. týždni (tabuľka 16).

V oboch štúdiách bolo v 12. týždni u pacientov užívajúcich upadacitinib 45 mg v porovnaní s placebom oproti začiatku štúdie významne väčšie zlepšenie únavy meranej pomocou skóre FACIT-F.

### Endoskopické vyšetrenie

V CD-1 a CD-2 bol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 45 mg, ktorí dosiahli koprímárny cieľový ukazovateľ endoskopickej odpovede v 12. týždni v porovnaní s placebom (tabuľka 16). V CD-1 a CD-2 bol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 45 mg (14 % resp. 19 %), ktorí dosiahli SES-CD 0-2 v porovnaní s placebom (0 % resp. 5 %).

**Tabuľka 16 Podiel pacientov, ktorí splnili primárny a doplňujúce cieľové ukazovatele účinnosti v štúdiách úvodnej dávky CD-1 a CD-2**

Štúdia	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Rozdiel liečby (95 % CI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Rozdiel liečby (95 % CI)
<b>Koprímárne cieľové ukazovatele v 12. týždni</b>						
<b>Klinická remisia<sup>a</sup></b>	14 %	40 %	26 % (19; 33) <sup>*</sup>	22 %	51 %	29 % (21; 36) <sup>*</sup>
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22; 44)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14; 37)
<b>Endoskopická odpoveď<sup>b</sup></b>	4 %	35 %	31 % (25; 37) <sup>*</sup>	13 %	46 %	33 % (26; 40) <sup>*</sup>
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19; 39)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25; 46)
<b>Doplňujúce cieľové ukazovatele v 12. týždni</b>						
<b>Klinická odpoveď<sup>g</sup> podľa CDAI<sup>c</sup></b>	21 %	39 %	18 % (10, 26) <sup>*</sup>	29 %	49 %	21 % (13, 29) <sup>*</sup>
<b>Klinická odpoveď<sup>g</sup> (CR-100)<sup>d</sup></b>	27 %	51 %	23 % (14, 31) <sup>*</sup>	37 %	57 %	20 % (11, 28) <sup>*</sup>
<b>Klinická odpoveď<sup>g</sup> bez kortikosteroidov<sup>a,e</sup></b>	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19, 41) <sup>*</sup>	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22, 44) <sup>*</sup>
<b>Endoskopická remisia<sup>f</sup></b>	2 %	19 %	17 % (12, 22) <sup>*</sup>	7 %	29 %	22 % (16, 28) <sup>*</sup>
<b>Hojenie sliznice<sup>g</sup></b>	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13, 21) <sup>***</sup>	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14, 25) <sup>***</sup>

Cieľové ukazovatele včasného nástupu						
<b>Klinická odpoveď v 4. týždni<sup>a</sup></b>	9 %	32 %	23 % (17, 30)*	15 %	36 %	21 % (14, 28)*
<b>CR-100 v 2. týždni<sup>d</sup></b>	12 %	33 %	21 % (14, 28)*	20 %	32 %	12 % (4, 19)**

Skratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib  
\* p < 0,001, upravený rozdiel liečby (95 % CI)  
\*\* p < 0,01, upravený rozdiel liečby (95 % CI)  
\*\*\* porovnanie nominálneho p < 0,001 UPA vs PBO, upravený rozdiel liečby (95 % CI)  
<sup>a</sup> Priemerná denná SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a ani jedna z týchto hodnôt nebola väčšia ako na začiatku štúdie.  
<sup>b</sup> Pokles SES-CD > 50 % oproti začiatku štúdie úvodnej dávky (alebo zníženie o najmenej 2 body oproti začiatku štúdie úvodnej dávky u pacientov s SES-CD 4 na začiatku štúdie úvodnej dávky)  
<sup>c</sup> CDAI < 150  
<sup>d</sup> Zníženie CDAI o najmenej 100 bodov oproti východiskovej hodnote  
<sup>e</sup> Ukončenie podávania steroidov a dosiahnutie klinickej remisie u pacientov liečených steroidmi na začiatku štúdie  
<sup>f</sup> SES-CD ≤ 4 a pokles o najmenej 2 body oproti východiskovej hodnote a v žiadnej jednotlivej premennej podskóre > 1  
<sup>g</sup> SES-CD podskóre ulcerovaného povrchu 0 u pacientov s východiskovým SES-CD podskóre ulcerovaného povrchu ≥ 1

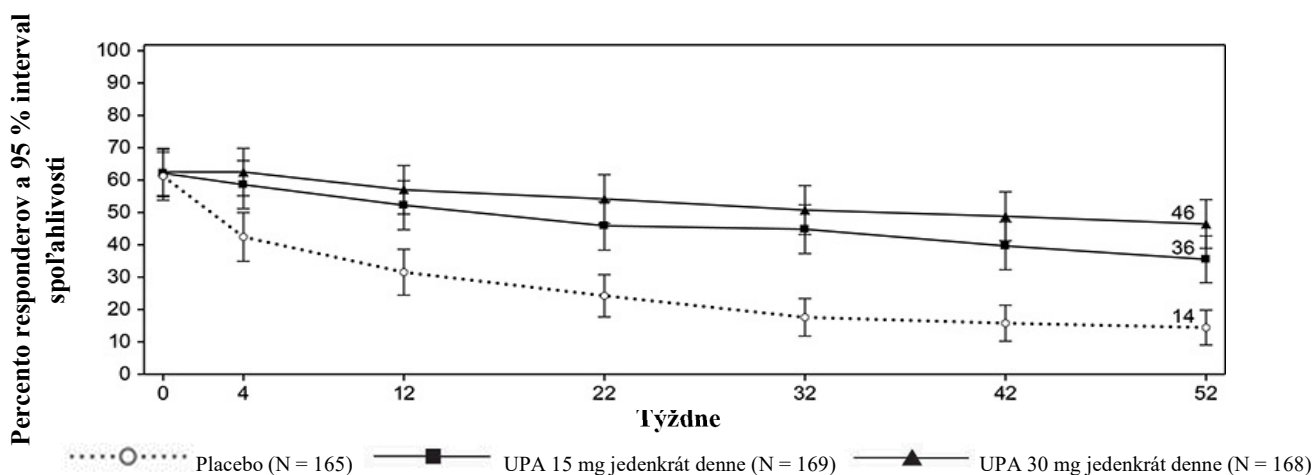
### Štúdia udržiavacej dávky (CD-3)

V analýze účinnosti pre štúdiu CD-3 bolo hodnotených 502 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa SF/APS pri úvodnej liečbe upadacitinibom 45 mg jedenkrát denne počas 12 týždňov. Pacienti boli znovu randomizovaní na režim užívania udržiavacej dávky upadacitinibu 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne alebo placebo v trvaní až 52 týždňov.

### Klinická aktivita ochorenia a príznaky

Koprimárny cieľový ukazovateľ klinickej remisie v 52. týždni dosiahol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg a 30 mg, v porovnaní s placebom (obrázok 3, tabuľka 17).

**Obrázok 3 Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu v štúdiu udržiavacej dávky CD-3**



Pacienti, ktorí dostávali upadacitinib 30 mg dosiahli v 52. týždni podľa skóre FACIT-F významne väčšie zmiernenie únavy oproti začiatku štúdie v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 17 Podiel pacientov, ktorí splnili primárny a doplnujúce cieľové ukazovatele účinnosti v 52. týždni v štúdiu udržiavacej dávky CD-3**

Liečebná skupina	PBO <sup>+</sup> N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Rozdiel liečby 15 mg vs PBO (95 % CI)	Rozdiel liečby 30 mg vs PBO (95 % CI)
<b>Koprimárne cieľové ukazovatele</b>					
<b>Klinická remisia<sup>a</sup></b>	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*	32 % (23; 40)*
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14; 33)	34 % (24; 44)
Bez predchádzajúceho zlyhaní biologickej liečby	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9; 33)	26 % (5; 47)
<b>Endoskopická odpoveď<sup>b</sup></b>	7 %	28 %	40 %	21 % (14; 28)*	34 % (26; 41)*
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11; 27)	35 % (26; 44)
Bez predchádzajúceho zlyhaní biologickej liečby	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3; 41)	26 % (7; 45)
<b>Doplnujúce cieľové ukazovatele</b>					
<b>Klinická remisia podľa CDAI<sup>c</sup></b>	15 %	37 %	48 %	24 % (15; 32)*	33 % (24; 42)*
<b>Klinická odpoveď (CR-100)<sup>d</sup></b>	15 %	41 %	51 %	27 % (18; 36)*	36 % (28; 45)*
<b>Klinická remisia bez kortikosteroidov<sup>a,e</sup></b>	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*	30 % (21; 39)*
<b>Udržanie klinickej remisie<sup>a,f</sup></b>	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20; 44)*	40 % (28; 52)*
<b>Endoskopická remisia<sup>g</sup></b>	5 %	19 %	29 %	14 % (8; 21)*	24 % (16; 31)*
<b>Hojenie sliznice<sup>h</sup></b>	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4; 16)***	21 % (14; 27)***
<b>Hlboká remisia<sup>a,i</sup></b>	4 %	14 %	23 %	10 % (4; 16)**	18 % (11; 25)*

Skratky: PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>+</sup> Skupina na placebe zahŕňala pacientov, ktorí podľa SF/APS dosiahli klinickú odpoveď pri upadacitinibe 45 mg na konci štúdie úvodnej dávky a randomizovaných na užívanie placeba na začiatku štúdie udržiavacej dávky

\* p < 0,001; upravený rozdiel liečby (95 % CI)

\*\* p < 0,01; upravený rozdiel liečby (95 % CI)

\*\*\* porovnanie nominálneho p < 0,001 UPA vs PBO, upravený rozdiel liečby (95 % CI)

<sup>a</sup> Priemerné denné SF ≤ 2,8 a APS ≤ 1,0 a ani jedna z týchto hodnôt nebola väčšia ako na začiatku štúdie

<sup>b</sup> Pokles SES-CD > 50 % od začiatku štúdie úvodnej dávky (alebo zníženie o najmenej 2 body od začiatku štúdie úvodnej dávky u pacientov s SES-CD 4 na začiatku štúdie úvodnej dávky)

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> Zníženie CDAI ≥ 100 bodov oproti východiskovej hodnote

<sup>e</sup> 90 dní pred 52. týždňom bez kortikoidov a dosiahnutie klinickej remisie. V podskupine pacientov, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku indukčnej liečby, bolo 38 % (N = 63) v skupine s upadacitinibom 15 mg, 38 % (N = 63) v skupine s upadacitinibom 30 mg a 5 % (N = 61) na placebe bez kortikoidov 90 dní pred 52. týždňom a v klinickej remisii

<sup>f</sup> Definované ako dosiahnutie klinickej remisie v 52. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu pri vstupe do štúdie udržiavacej dávky  
<sup>g</sup> SES-CD  $\leq 4$  a zníženie o najmenej 2 body oproti východiskovej hodnote a v žiadnej jednotlivéj premennej podskóre  $> 1$   
<sup>h</sup> SES-CD podskóre ulcerovaného povrchu 0 u pacientov s SES-CD podskóre ulcerovaného povrchu  $\geq 1$  na začiatku  
<sup>i</sup> Klinická remisia a endoskopická remisia

Pacienti, ktorí nedosiahli podľa SF/APS klinickú odpoveď v 12. týždni úvodnej liečby upadacitinibom v CD-1 a CD-2 (122 pacientov), dostávali upadacitinib 30 mg jedenkrát denne počas ďalších 12 týždňov. Z týchto pacientov dosiahlo klinickú odpoveď v 24. týždni 53 %. Z pacientov, ktorí odpovedali počas obdobia predĺženej liečby a pokračovali v užívaní udržiavacej liečby upadacitinibom 30 mg, dosiahlo v 52. týždni klinickú remisiu 25 % a endoskopickú odpoveď 22 %.

#### *Endoskopické vyšetrenie*

V CD-3 bol významne vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg a 30 mg v porovnaní s placebom, ktorí dosiahli koprimaryný cieľový ukazovateľ endoskopickej odpovede v 52. týždni (tabuľka 17). Okrem endoskopických cieľových ukazovateľov opísaných v tabuľke 17 dosiahol v 52. týždni skóre SES-CD 0-2 vyšší podiel pacientov liečených upadacitinibom 15 mg a 30 mg (11 % resp. 21 %) v porovnaní s placebom (3 %). Endoskopická remisia bez kortikosteroidov sa u pacientov, ktorí užívali steroidy na začiatku štúdie, dosiahla v 52. týždni u vyššieho podielu pacientov liečených upadacitinibom 15 mg a 30 mg (17 % resp. 25 %) v porovnaní s placebom (3 %).

#### *Zahojenie mimočrevných prejavov*

Zahojenie mimočrevných prejavov sa v 52. týždni pozorovalo u vyššieho podielu pacientov liečených upadacitinibom 15 mg (25 %) a u významne vyššieho podielu pacientov liečených upadacitinibom 30 mg (36 %) v porovnaní s placebom (15 %).

#### *Záchranná liečba*

Pacienti v CD-3, u ktorých sa prejavila nedostatočná odpoveď alebo strata odpovede počas udržiavacej liečby boli vhodní na užívanie záchrannej liečby upadacitinibom 30 mg. Z pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny s upadacitinibom 15 mg a dostávali záchrannú liečbu upadacitinibom 30 mg počas najmenej 12 týždňov, dosiahlo klinickú odpoveď podľa SF/APS 84 % (76/90) a klinickú remisiu 12 týždňov po začatí záchrannej liečby 48 % (43/90).

#### *Výsledky týkajúce sa kvality života súvisiacej so zdravím*

Pacienti liečení upadacitinibom dosiahli v porovnaní s placebom väčšie zlepšenie v kvalite života súvisiacej so zdravím (health-related quality of life, HRQOL) meranej pomocou celkového skóre Dotazníka pre zápalové ochorenia čreva (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ). Zlepšenia sa pozorovali vo všetkých 4 doménach skóre: systémové príznaky (vrátane únavy) a črevné príznaky (vrátane bolesti brucha a nutkania na urgentnú stolicu), ako aj sociálne a emocionálne fungovanie. Zmeny celkového skóre IBDQ v 12. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou pri upadacitinibe 45 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom boli 46,0 resp. 21,6 v CD-1 a 46,3 resp. 24,4 v CD-2. Zmeny celkového skóre IBDQ v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou boli 59,3; 64,5 a 46,4 u pacientov liečených jedenkrát denne upadacitinibom 15 mg, 30 mg resp. placebom.

#### Pediatrická populácia

V troch štúdiách fázy 3 bolo randomizovaných celkom 344 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, ktorí dostávali buď 15 mg (N = 114), alebo 30 mg (N = 114) upadacitinibu, alebo zodpovedajúce placebo (N = 116) v monoterapii alebo v kombinácii

s lokálnymi kortikosteroidmi. Účinnosť bola konzistentná medzi dospievajúcimi a dospelými. Bezpečnostný profil u dospievajúcich bol všeobecne podobný ako u dospelých, so zvýšeniami závislými od dávky, pokiaľ ide o mieru výskytu niektorých nežiaducich udalostí vrátane neutropénie a herpes zoster. V prípade oboch dávok bola miera výskytu neutropénie mierne vyššia u dospievajúcich v porovnaní s dospelými. Miery výskytu herpes zoster u dospievajúcich bola pri 30 mg dávke porovnateľná s mierou výskytu u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť 30 mg dávky u dospievajúcich sa stále skúmajú.

**Tabuľka 18 Výsledky účinnosti upadacitinibu u dospievajúcich v 16. týždni**

Štúdia	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Počet randomizovaných dospievajúcich jedincov	40	42	36	33	40	39
<b>% respondentov (95 % CI)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Najhoršie svrbenie NRS <sup>c</sup> (≥ 4-bodové zlepšenie)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Skratky: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Jedinci, ktorým bola podaná záchranná liečba alebo u ktorých chýbali údaje, boli hodnotení ako neodpovedajúci na liečbu. <sup>a</sup> Na základe počtu randomizovaných jedincov <sup>b</sup> Respondent bol definovaný ako pacient so skóre vIGA-AD 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o ≥ 2 body na ordinálnej stupnici 0 až 4. <sup>c</sup> Výsledky uvedené v podskupine pacientov vhodných na posúdenie (pacienti s najhorším svrbením NRS ≥ 4 na začiatku).						

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické expozície upadacitinibu sú úmerné dávke v terapeutickom rozmedzí dávok. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 4 dní s minimálnou akumuláciou po opakovanom podávaní jedenkrát denne.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní upadacitinibu vo forme s predĺženým uvoľňovaním sa upadacitinib vstrebáva s mediánom  $T_{max}$  2 až 4 hodiny. Súbežné podávanie upadacitinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo klinicky významný účinok na expozície upadacitinibu (zvýšená AUC o 29 % a  $C_{max}$  o 39 % až 60 %). V klinických skúšaníach bol upadacitinib podávaný bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2). Upadacitinib je substrátom pre efluxné transportéry P-gp a BCRP in vitro.

## Distribúcia

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

## Metabolizmus

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

## Eliminácia

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

## Špeciálne populácie

### *Porucha funkcie obličiek*

AUC upadacitinibu bola o 18 % vyššia u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), o 33 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a o 44 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). C<sub>max</sub> upadacitinibu bola podobná u jedincov s normálnou funkciou obličiek a jedincov s poruchou funkcie obličiek. Miernu alebo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek nemá klinicky významný vplyv na expozíciu upadacitinibu (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Mierna (trieda A podľa Childa-Pugha) a stredne ťažká (trieda B podľa Childa-Pugha) porucha funkcie pečene nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu upadacitinibu. AUC upadacitinibu bola vyššia o 28 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene a o 24 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkciou pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. C<sub>max</sub> upadacitinibu bola nezmenená u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene a o 43 % vyššia u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Upadacitinib nebol skúmaný u pacientov s ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika upadacitinibu nebola doteraz vyhodnocovaná u pediatrických pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, axiálnou spondyloartritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika upadacitinibu a koncentrácie v rovnovážnom stave sú podobné u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s atopickou dermatitídou. Dávkovanie u dospievajúcich pacientov s hmotnosťou od 30 kg do < 40 kg sa stanovilo pomocou populačného farmakokinetického modelovania a simulácie.

Farmakokinetika upadacitinibu u pediatrických pacientov (vo veku < 12 rokov) s atopickou dermatitídou nebola stanovená.



## Vnútorne faktory

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť, rasa a etnicita nemali klinicky významný účinok na expozíciu upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitinibu je u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, axiálnou spondyloartritídou, atopickou dermatitídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou konzistentná.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov druhu Sprague-Dawley nebol upadacitinib pri expozíciách (na základe AUC) približne 4- a 10-násobku klinickej dávky 15 mg, 2- a 5-násobku klinickej dávky 30 mg a 1,7- a 4-násobku klinickej dávky 45 mg u samcov a samíc potkana druhu Sprague-Dawley karcinogénny. Upadacitinib nebol karcinogénny v 26-týždňovej štúdii karcinogenity u transgénnych myši CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

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

Upadacitinib nemal v štúdii fertility a skorého embryonálneho vývoja žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkana pri expozíciách až do približne 17- a 34-násobku expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD) 45 mg u samcov a u samíc na základe hodnoty AUC. Zvýšenia fetálnej resorpcie súvisiace s dávkou. spojené s postimplantačnými stratami boli v tejto štúdii fertility u potkanov pripisované vývojovým/teratogénnym účinkom upadacitinibu. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky pri expozíciách nižších ako klinická expozícia (založené na AUC). Postimplantačné straty sa pozorovali pri expozíciách 9-násobne vyšších ako klinická expozícia pri MRHD 45 mg (založené na AUC).

V štúdiách embryo-fetálneho vývoja u zvierat bol upadacitinib teratogénny u potkanov aj králikov. Upadacitinib viedol k zvýšenému počtu skeletálnych malformácií u potkanov pri 1,6-; 0,8- a 0,6-násobku klinickej expozície (založené na AUC) pri dávkach 15 mg, 30 mg resp. 45 mg (MRHD). U králikov sa pozoroval vyšší výskyt kardiovaskulárnych malformácií pri 15-; 7,6- a 6-násobku klinickej expozície pri dávkach 15 mg, 30 mg resp. 45 mg (založené na AUC).

Po podaní upadacitinibu laktujúcim potkanom boli koncentrácie upadacitinibu v mlieku v priebehu času vo všeobecnosti podobné koncentráciám v plazme s približne 30-násobne vyššou expozíciou v mlieku v porovnaní s plazmou matky. Približne 97 % látok súvisiacich s upadacitinibom v mlieku bola materská molekula upadacitinib.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah tablety

mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
manitol  
kyselina vínna  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý

## Filmový obal

polyvinylalkohol  
makrogol  
mastenec  
oxid titaničitý (E 171)  
čierny oxid železitý (E 172) (len sila 15 mg)  
červený oxid železitý (E 172)  
žltý oxid železitý (E 172) (len sila 45 mg)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom blistri alebo fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Fľašku uchovávajú dôkladne uzatvorenú.

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

### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Kalendárové blistre z polyvinylchloridu/polyetylénu/polychlorotrifluóretylénu a hliníka v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Polyvinylchloridové/polyetylénové/polychlorotrifluoroetylénové - hliníkové kalendárové blistre v baleniach obsahujúcich 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

HDPE fľašky s vysúšadlom a polypropylénovým uzáverom v škatuli obsahujúce 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1404/001  
EU/1/19/1404/002  
EU/1/19/1404/003  
EU/1/19/1404/004  
EU/1/19/1404/005  
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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. december 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

a

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

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

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

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

**Edukačný materiál pre lekára** má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckeho pracovníka
- Kartu pacienta

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

- Všeobecný úvod s informáciami pre zdravotníckych pracovníkov, ktoré pomôžu pri rozhovore s pacientmi pri predpisovaní upadacitinibu. Brožúra poskytuje aj informácie o krokoch, ktoré je možné vykonať na zníženie rizika pacienta pri kľúčových bezpečnostných aspektoch upadacitinibu:
- Vyhlásenia o indikácii a dávkovaní poskytnuté na zdôraznenie informácií o tom, u koho sa má upadacitinib používať
- Použitie u pacientov vo veku 65 rokov a starších
  - Informácie týkajúce sa zdôraznenia rizík u týchto pacientov a používaní dávky 15 mg
- Odporúčenie pre zdravotníckych pracovníkov, aby informovali pacientov o význame Karty pacienta
- *Riziko závažných a oportúnnych infekcií vrátane TBC*
  - Informácie o riziku infekcií počas liečby upadacitinibom
  - Informácie o zvýšenom riziku závažných infekcií u pacientov vo veku 65 rokov a starších
  - Podrobnosti o tom, ako znížiť riziko infekcií pomocou špecifických klinických opatrení (laboratórne parametre, ktoré sa majú hodnotiť pred zahájením liečby upadacitinibom, skrining tuberkulózy (TBC), imunizácia pacientov podľa miestnych odporúčaní a prerušenie liečby upadacitinibom v prípade vzniku infekcie)
  - Informácie o tom, že pred liečbou upadacitinibom a počas nej sa nemajú použiť živé vakcíny (t. j. Zostavax)
  - Podrobnosti o tom, ako informovať pacienta o prejavoch/príznakoch infekcií, aby si bol vedomý toho, že má rýchlo vyhľadať lekársku pomoc.
- *Riziko herpes zoster*
  - Informácie o riziku herpes zoster počas liečby upadacitinibom
  - Podrobnosti o tom, ako informovať pacienta o prejavoch/príznakoch infekcií, aby si bol vedomý toho, že má rýchlo vyhľadať lekársku pomoc.
- *Riziko malformácie plodu*
  - Informácie o teratogenite upadacitinibu u zvierat
  - Podrobnosti o tom, ako znížiť riziko expozície počas gravidity u pacientok vo fertilnom veku, založené na kontraindikácii upadacitinibu počas gravidity, pacientkam vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby upadacitinibom a 4 týždne od podania poslednej dávky upadacitinibu, a aby ihneď informovali svojho lekára, ak si myslia, že by mohli byť tehotné alebo je tehotenstvo potvrdené.

- *Riziko MACE*
  - U pacientov s vysokým rizikom MACE sa má upadacitinib používať, iba ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy, s príkladmi osôb, u ktorých môže byť vysoké riziko.
  - Informácie o riziku hyperlipidémie počas liečby upadacitinibom
  - Podrobnosti o monitorovaní hladín lipidov a úprave zvýšených hladín lipidov podľa klinických odporúčaní
- *Riziko VTE*
  - Príklady rizikových faktorov, ktoré môžu znamenať pre pacienta vyššie riziko venóznej tromboembolickej udalosti (VTE) a pri ktorých je potrebná opatnosť pri používaní upadacitinibu
  - Opatnosť u pacientov s vysokým rizikom počas liečby upadacitinibom
  - Informácie o tom, že pacienti majú absolvovať pravidelné opätovné vyšetrenie zamerané na zmeny rizika VTE
  - Informácie o nutnosti ukončenia liečby upadacitinibom a zhodnotenia a vhodnej liečby VTE, ak sa objavia klinické príznaky venóznej trombózy alebo pľúcnej embólie
- *Riziko malignity*
  - U pacientov s vysokým rizikom malignity sa má upadacitinib používať iba ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy, s príkladmi osôb, ktorým hrozí vysoké riziko.
  - Pripomenutie potreby pravidelných vyšetrení kože pre pacientov.
- *Riziko gastrointestinálnej perforácie*
  - Upadacitinib sa má používať s opatnosťou u pacientov s rizikom gastrointestinálnej perforácie s príkladmi osôb, ktorým hrozí riziko.
  - Pripomenutie, že pacienti, u ktorých sa objavia nové brušné prejavy a príznaky, majú byť bezodkladne vyšetrení na včasnú identifikáciu divertikulitídy alebo gastrointestinálnej perforácie.

### **Informácie o použití upadacitinibu pri stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitíde**

#### **Dávka 30 mg upadacitinibu pri atopickej dermatitíde**

- Informácia o zvýšení výskytu závažných infekcií a herpes zoster pri užívaní upadacitinibu v závislosti od dávky.
- Informácia o zvýšení NMSC a malignity v závislosti od dávky.
- Informácia o zvýšení plazmatických lipidov pri užívaní upadacitinibu v závislosti od dávky.
- Informácia o tom, že dávka 30 mg sa neodporúča u určitých populácií (pacienti s ťažkým poškodením obličiek a pacienti užívajúci silné inhibítory CYP3A4).
- Informácia na zdôraznenie, že na liečbu sa má použiť najnižšia účinná dávka upadacitinibu.

#### **Použitie upadacitinibu u dospelých vo veku 12 rokov a starších**

- Upozornenie na to, že v súlade s miestnymi odporúčaniami sa u dospelých má zvážiť podanie živých oslabených vakcín (t. j. ovčie kiahne, MMR, BCG). Informácia o tom, že tieto vakcíny nesmú byť podané bezprostredne pred alebo počas liečby upadacitinibom.
- Informácia, ktorá upozorňuje dospelých na možné riziká tehotenstva a pripomína správne používanie účinnej antikoncepcie.
- Informácia o tom, že dospelú pacientku, ktorá ešte nemala prvú menštruáciu alebo jej opatrovateľovi je potrebné povedať, aby upovedomili lekára, keď ju dostane.

### **Informácie o používaní upadacitinibu pri stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitíde (UC) alebo Crohnovej chorobe (CD)**

- Pripomenutie na posúdenie úvodnej a udržiavacej dávky na obale výrobku.

- Informácia o zvýšení výskytu závažných infekcií a herpes zoster pri upadacitinibe v závislosti od dávky.
- Informácia o zvýšení NMSC a malignity v závislosti od dávky.
- Pripomienka týkajúca sa úvodnej a udržiavacej dávky pre určité populácie (pacienti užívajúci silné inhibítory CYP3A4 a pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek).
- Informácia na zdôraznenie, že na udržiavaciu liečbu sa má použiť najnižšia účinná dávka upadacitinibu.

Pokyny na hlásenie NÚ budú priložené.

V prípade potreby budú priložené pokyny pre prístup k informáciám pre zdravotníckych pracovníkov v digitálnej podobe.

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kartú pacienta
- **Karta pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
  - Kontaktné údaje lekára predpisujúceho upadacitinib
  - Odporúčenie, aby pacient nosil Kartú pacienta stále so sebou a ukázal ju zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho (t. j. lekári iní ako tí, ktorí predpisujú upadacitinib, zdravotnícki pracovníci na pohotovosti a pod.).
  - Opis prejavov/príznakov infekcií, o ktorých musí pacient vedieť, aby si mohol vyžiadať pozornosť svojho ošetrojúceho lekára:
    - Informácie pre pacientov a ich ošetrojúcich lekárov o rizikách očkovaní živými vakcínami, ak sa podávajú počas liečby upadacitinibom. Príklady živých vakcín sú uvedené.
  - Opis známych rizík, o ktorých je potrebné informovať pacienta a zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho zahŕňajúcich:
    - Riziko srdcovej choroby:
      - Opis prejavov/príznakov ochorenia srdca, ktorých si musí byť pacient vedomý, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc
  - Pripomienku na používanie antikoncepcie, kontraindikáciu upadacitinibu počas gravidity a nutnosť informovať zdravotníckych pracovníkov, ak pacientka otehotnie počas užívania upadacitinibu.
  - Opis prejavov/príznakov hlbokéj venózne trombózy alebo pľúcnej embólie, ktorých si musí byť pacient vedomý, aby mohol vyhľadať lekársku pomoc.
  - Pripomienka rizika rakoviny. Pokiaľ ide o rakovinu kože, pripomenutie, aby informovali svojho lekára, ak spozorujú akýkoľvek nový výrastok na koži.
  - Riziko prederavenia čreva - opis prejavov/príznakov, ktoré si pacient musí uviesť, aby mohol vyhľadať odbornú zdravotnícku pomoc.



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na blistre (samostatná škatuľa)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 15 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

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

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 15 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľa multibalenia obsahujúceho 84 tabliet (bez blue boxu)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 15 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa s 98 tabletami

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvoq 15 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľa so 49 tabletami (pre balenie 98 tabliet)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

#### QR kód

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

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

EU/1/19/1404/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvoq 15 mg

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

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

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

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

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

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Vysúšadlo neprehltajte.**

QR kód

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvoq 15 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

### Štítok na fľaške

#### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Vysúšadlo neprehltajte.**

Dôležité otvoriť

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

AbbVie (logo)

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

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

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

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na blistre (samostatná škatuľa)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód bude uvedený

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1404/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 30 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa s 98 tabletami

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód bude uvedený

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1404/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 30 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľa so 49 tabletami (pre balenie 98 tabliet)

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

49 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

QR kód bude uvedený

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1404/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinqoq 30 mg

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

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

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

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (ako logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

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

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Neprehltnite vysúšadlo.**

QR kód bude uvedený

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

rinvoq 30 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**Štítok na fľaške**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 30 mg upadacitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Neprehltnite vysúšadlo.**

Dôležité otvoriť

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

AbbVie (ako logo)

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

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

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

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na blistre/flašku

### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 45 mg upadacitinibu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Neprehltnite vysúšadlo.**

QR kód bude uvedený

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rinvoq 45 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**Blister**

**1. NÁZOV LIEKU**

RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (ako logo)

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.

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

### Štítok na fľaške

#### 1. NÁZOV LIEKU

RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
upadacitinib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu zodpovedajúci 45 mg upadacitinibu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

**Neprehltajte vysúšadlo.**

Dôležité otvoriť

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

AbbVie (ako logo)

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

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

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

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

## Písomná informácia pre používateľa

**RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
**RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
**RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**

upadacitinib

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

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

RINVOQ obsahuje liečivo upadacitinib. Patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory Janusovej kinázy. RINVOQ v tele znižuje aktivitu enzýmu nazývaného „Janusova kináza“, a tým znižuje zápal v prípade nasledujúcich ochorení:

- Reumatoidná artritída
- Psoriatická artritída
- Axiálna spondyloartritída
  - Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
  - Ankylozujúca spondylitída (AS, rádiografická axiálna spondyloartritída)
- Atopická dermatitída
- Ulcerózna kolitída
- Crohnova choroba

#### Reumatoidná artritída

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

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

#### Psoriatická artritída

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých pacientov so psoriatickou artritídou. Psoriatická artritída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal kĺbov a psoriázu. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, môžete najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, na liečbu psoriatickej artritídy dostanete RINVOQ, a to buď samostatne, alebo v kombinácii s metotrexátom.

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

#### Axiálna spondyloartritída (axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu a ankylozujúca spondylitída)

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých pacientov s axiálnou spondyloartritídou. Axiálna spondyloartritída je ochorenie, ktoré primárne spôsobuje zápal chrbtice. Ak máte aktívnu axiálnu spondyloartritídu, môžete najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, dostanete na liečbu axiálnej spondyloartritídy RINVOQ.

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

#### Atopická dermatitída

RINVOQ sa používa na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, známou aj ako atopický ekzém. RINVOQ sa môže užívať s liekmi na ekzém, ktoré nanášate na kožu, alebo sa môže užívať samotne.

Užívanie lieku RINVOQ môže zlepšiť stav vašej kože a zmierniť svrbenie a vzplanutie. RINVOQ môže pomôcť zmierniť príznaky bolesti, úzkosti a depresie, ktoré môžu mať ľudia s atopickou dermatitídou. RINVOQ môže zároveň pomôcť zlepšiť poruchy spánku a celkovú kvalitu života.

#### Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. RINVOQ sa používa na liečbu dospelých s ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali dobre na predchádzajúcu liečbu alebo ju netolerovali.

RINVOQ môže pomôcť so zmiernením prejavov a príznakov ochorenia vrátane krvavej stolice, bolesti brucha, potreby rýchlej návštevy a počtu návštev toalety. Tieto účinky vám môžu pomôcť pri vykonávaní štandardných denných aktivít a znížiť únavu.

#### Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie, ktoré môže postihnúť ktorúkoľvek časť tráviaceho traktu, ale najčastejšie postihuje črevo. RINVOQ sa používa na liečbu dospelých s Crohnovou chorobou, ktorí nereagovali dobre na predchádzajúcu liečbu alebo ju netolerovali.

RINVOQ môže pomôcť zmierniť prejavy a príznaky ochorenia, vrátane potreby rýchlej návštevy a počtu návštev toalety, bolesti brucha a zápalu výstelky čreva. Tieto účinky vám môžu pomôcť pri vykonávaní štandardných denných aktivít a znížiť únavu.

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

### **Neužívajte RINVOQ**

- ak ste alergický na upadacitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

- ak máte závažnú infekciu (ako napr. zápal pľúc alebo bakteriálnu kožnú infekciu)
- ak máte aktívnu tuberkulózu (TBC)
- ak máte závažné problémy s pečťou
- ak ste tehotná (pozri časť Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia)

### Upozornenia a opatrenia

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

- máte infekciu alebo ak mávate často infekcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako horúčka, rany, pocit väčšej únavy ako zvyčajne alebo narušené zdravie ústnej dutiny, pretože to môžu byť prejavy infekcie. RINVOQ môže znížiť schopnosť vášho tela bojovať s infekciami a môže zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť, že dostanete novú infekciu. Ak máte cukrovku alebo máte 65 rokov alebo viac, môžete mať zvýšené riziko vzniku infekcií.
- ste mali tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou. Váš lekár vám urobí vyšetrenie na tuberkulózu pred začatím liečby liekom RINVOQ a vyšetrenie môže počas liečby zopakovať.
- ste mali infekciu vyvolanú vírusom herpes zoster (pásový opar), pretože RINVOQ môže spôsobiť, že sa infekcia vráti. Ak sa u vás objaví bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy pásového oparu.
- ste niekedy mali hepatitídu B alebo C;
- ste v nedávnej minulosti podstúpili alebo plánujete podstúpiť očkovanie (imunizáciu) – je to kvôli tomu, že sa živé očkovacie látky počas užívania lieku RINVOQ neodporúčajú;
- máte alebo ste v minulosti mali rakovinu, fajčíte alebo ste v minulosti fajčili, pretože váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás RINVOQ vhodný;
- u pacientov užívajúcich RINVOQ sa pozoroval výskyt nemelanómovej rakoviny kože. Váš lekár vám môže odporučiť pravidelné vyšetrenia kože počas užívania lieku RINVOQ. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia vzhľad, povedzte to svojmu lekárovi.
- máte alebo ste mali problémy so srdcom, pretože váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás RINVOQ vhodný;
- vaša pečeň nepracuje tak, ako má;
- ste v minulosti mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) alebo pľúc (pľúcna embólia) alebo máte zvýšené riziko ich vzniku (napríklad: ak ste nedávno podstúpili závažný chirurgický zákrok, ak používate hormonálnu antikoncepciu/hormonálnu substitučnú terapiu, ak vám alebo vašim blízkym príbuzným bola diagnostikovaná porucha zrážanlivosti krvi). Váš lekár sa s vami porozpráva, či je pre vás RINVOQ vhodný. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudníku alebo bolesť v hornej časti chrbta, opuch nohy alebo ruky, bolesť alebo citlivosť nohy alebo sčervenanie alebo zmena farby na nohe alebo ruke, pretože to môžu byť príznaky krvných zrazenín v žilách.
- máte problémy s obličkami;
- máte nevysvetliteľnú bolesť žalúdka (brucha), máte alebo ste mali divertikulitídu (bolestivý zápal malých vydutín vo výstelke čreva) alebo vredy žalúdka alebo čreva, alebo užívate nesteroidné protizápalové lieky.

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných nežiaducich účinkov, ihneď to povedzte lekárovi:

- príznaky ako vyrážka (žihľavka), problémy s dýchaním alebo opuch pier, jazyka alebo hrdla môžu byť prejavom alergickej reakcie. Niektorí ľudia užívajúci RINVOQ mali závažné alergické reakcie. Ak máte niektorý z týchto príznakov počas liečby liekom RINVOQ, prestaňte užívať RINVOQ a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- silná bolesť žalúdka, najmä sprevádzaná horúčkou, nevoľnosťou a zvracaním.

### Krvné vyšetrenia

Pred začatím užívania lieku RINVOQ alebo počas jeho užívania bude potrebné, aby ste podstúpili krvné vyšetrenia. Je to na kontrolu nízkeho počtu červených krviniek (anémia), nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénia alebo lymfopénia), vysokej hladiny tuku v krvi (cholesterol) alebo vysokých

hladín pečeneých enzýmov. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu, či liečba liekom RINVOQ nespôsobuje problémy.

### **Staršie osoby**

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je vyššia miera výskytu infekcie. Hneď ako spozorujete akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, povedzte to svojmu lekárovi.

Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať zvýšené riziko infekcií, problémov so srdcom vrátane srdcového infarktu a niektorých typov nádorových ochorení. Váš lekár môže rozhodnúť, či je pre vás RINVOQ vhodný.

### **Deti a dospelávajúci**

RINVOQ sa neodporúča používať u detí vo veku do 12 rokov alebo u dospelávajúcich s hmotnosťou menšou ako 30 kg s atopickou dermatitídou. Je to z dôvodu, že nebol u týchto pacientov skúmaný.

RINVOQ sa neodporúča používať u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, axiálnou spondyloartritídou (axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu a ankylozujúcou spondylitídou), ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou. Je to z dôvodu, že nebol u týchto pacientov skúmaný.

### **Iné lieky a RINVOQ**

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

- liečivá na liečbu hubových infekcií (ako napr. itrakonazol, pozakonazol alebo vorikonazol);
- liečivá na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napr. klaritromycín);
- liečivá na liečbu Cushingovho syndrómu (ako napr. ketokonazol);
- liečivá na liečbu tuberkulózy (ako napr. rifampicín);
- liečivá na liečbu záchvatov a kŕčov (ako napr. fenytoín);
- liečivá, ktoré môžu ovplyvniť váš imunitný systém (ako napr. azatioprin, 6-merkaptopurín, cyklosporín a takrolimus);
- lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko prederavenia tráviaceho traktu alebo divertikulitídy, ako sú nesteroidné protizápalové lieky (zvyčajne používané na liečbu bolestivých a/alebo zápalových stavov svalov alebo kĺbov) a/alebo opioidy (používané na liečbu silnej bolesti) a/alebo kortikosteroidy (zvyčajne používané na liečbu zápalových stavov);
- lieky na liečbu cukrovky alebo ak máte cukrovku. Lekár môže rozhodnúť, či budete počas užívania upadacitinibu potrebovať menej liekov na liečbu cukrovky.

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

### **Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia**

#### Tehotenstvo

RINVOQ sa nesmie používať počas tehotenstva.

#### Dojčenie

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

### Antikoncepcia

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

Ak vaša dcéra počas užívania lieku RINVOQ dostane prvú menštruáciu, treba o tejto skutočnosti informovať lekára.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

## **3. Ako užívať RINVOQ**

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

### **Aké množstvo užívať**

Ak máte reumatoidnú artritídu, psoriatickú artritídu alebo axiálnu spondyloartritídu (axiálnu spondyloartritídu bez rádiografického dôkazu a ankylozujúcu spondylitídu)

Odporúčaná dávka je jedna 15 mg tableta jedenkrát denne.

### Ak máte atopickú dermatitídu

#### *Dospelí:*

Odporúčaná dávka je 15 mg alebo 30 mg, tak ako predpísal váš lekár, užívaná ako jedna tableta jedenkrát denne.

Váš lekár vám môže dávku zvýšiť alebo znížiť v závislosti od toho, ako dobre liek účinkuje.

#### *Staršie osoby:*

Ak máte 65 rokov alebo viac, odporúčaná dávka je 15 mg jedenkrát denne.

#### *Dospievajúci (od 12 rokov do 17 rokov) s hmotnosťou najmenej 30 kg:*

Odporúčaná dávka je jedna 15 mg tableta jedenkrát denne.

### Ak máte ulceróznu kolitídu

Odporúčaná dávka je jedna 45 mg tableta jedenkrát denne po dobu 8 týždňov. Váš lekár môže rozhodnúť o predĺžení podávania úvodnej dávky 45 mg o ďalších 8 týždňov (celkom 16 týždňov). Potom bude nasledovať podávanie jednej 15 mg alebo 30 mg tablety jedenkrát denne na dlhodobú liečbu. Váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dávku podľa vašej odpovede na liek.

#### *Staršie osoby:*

Ak máte 65 rokov alebo viac, odporúčaná dávka pri udržiavacej liečbe je 15 mg jedenkrát denne.

Lekár vám môže dávku znížiť, ak máte problémy s obličkami alebo máte predpísané niektoré iné lieky.

### Ak máte Crohnovu chorobu

Odporúčaná dávka je jedna 45 mg tableta jedenkrát denne po dobu 12 týždňov. Potom bude nasledovať podávanie jednej 15 mg alebo 30 mg tablety jedenkrát denne na dlhodobú liečbu. Váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dávku podľa vašej odpovede na liek.

*Staršie osoby:*

Ak máte 65 rokov alebo viac, odporúčaná dávka pri dlhodobej liečbe je 15 mg jedenkrát denne.

Lekár vám môže dávku znížiť, ak máte problémy s obličkami alebo máte predpísané niektoré iné lieky.

### **Ako užívať**

- Tabletu prehltnite vcelku a zapite ju vodou. Tabletu pred prehltnutím nedeľte, nedrvtvte, nežujte ani nelámate, pretože sa tým môže zmeniť množstvo liečiva, ktoré sa dostane do vášho tela.
- Aby ste si pripomenuli, že máte užiť RINVOQ, je vhodné užívať ho vždy v rovnaký čas.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.
- **Neprehltnite vysúšadlo.**
- Počas užívania lieku RINVOQ sa vyhnite konzumácii potravín alebo nápojov obsahujúcich grapefruit. Tieto potraviny alebo nápoje môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov zvýšením množstva lieku v tele.

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

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

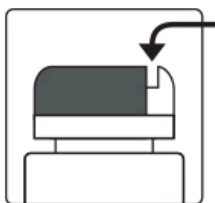
### **Ak zabudnete užiť RINVOQ**

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

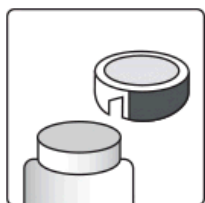
### **Ak prestanete užívať RINVOQ**

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

### **Ako otvoriť fľašku**



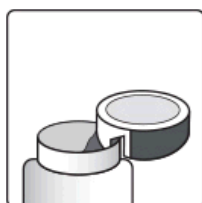
**Pomôcka na prerezanie fólie** - na uzávere fľašky



#### **1. Ako prerezať fóliu**

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

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



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





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

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

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

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

##### **Závažné vedľajšie účinky**

Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek príznaky:

- infekcie ako pásový opar alebo bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi (herpes zoster) – časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
- infekcie pľúc (pneumónia), ktorá môže spôsobiť dýchavičnosť, horúčku a kašeľ s hlienom – časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
- infekcie v krvi (sepsa) – menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)
- alergickej reakcie (tlak na hrudi, sipot, opuch pier, jazyka alebo hrdla, žihľavka) – menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

##### **Ďalšie vedľajšie účinky**

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

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

- infekcie hrdla a nosa
- akné

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

- nemelanómová rakovina kože
- kašeľ
- horúčka
- opar (herpes simplex)
- nevoľnosť (nauzea)
- zvýšenie enzýmu nazývaného kreatínkináza, zistené pri krvných vyšetreniach
- nízky počet bielych krviniek, zistený pri krvných vyšetreniach
- zvýšené hladiny cholesterolu (typ tuku v krvi), zistené pri vyšetreniach
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, zistené pri krvných vyšetreniach (prejav problémov s pečeňou)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zápal (opuch) vlasových folikulov
- chrípka
- anémia (málokrvnosť)
- bolesť brucha
- únava (pocit neobvyklej únavy a slabosti)
- bolesť hlavy

- žihľavka (urtikária)
- infekcia močových ciest
- vyrážka

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

- soor v ústach (biele povlaky v ústach)
- zvýšené hladiny triglyceridov (typ tuku) v krvi, zistené pri vyšetreniach
- divertikulitída (bolestivý zápal malých vydutín vo výstelke vášho čreva)
- gastrointestinálna perforácia (prederavenie čreva)

### Hlásenie vedľajších účinkov

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

## 5. Ako uchovávať RINVOQ

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo RINVOQ obsahuje

Liečivo je upadacitinib.

#### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

- Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu v množstve zodpovedajúcom 15 mg upadacitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, kyselina vínna, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý.
  - Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E 172), čierny oxid železitý (E 172).

#### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

- Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu v množstve zodpovedajúcom 30 mg upadacitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, kyselina vínna, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý.
  - Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172).

### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

- Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje hemihydrát upadacitinibu v množstve zodpovedajúcom 45 mg upadacitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, kyselina vínna, hypromelóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý.
  - Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá RINVOQ a obsah balenia**

#### RINVOQ 15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Tablety sa dodávajú v blistroch alebo vo fľaškách.

RINVOQ je dostupný v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním a v multibaleniach obsahujúcich 84 tabliet v 3 škatuliach, z ktorých každá obsahuje 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Každý kalendárový blister obsahuje 7 tabliet.

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

#### RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

RINVOQ 30 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú červené, podlhovasté, na oboch stranách vypuklé (bikonvexné) tablety s vyrazeným „a30“ na jednej strane.

Tablety sa dodávajú v blistroch alebo vo fľaškách.

RINVOQ je dostupný v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Každý kalendárový blister obsahuje 7 tabliet.

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

#### RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

RINVOQ 45 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú žlté až mramorované žlté, podlhovasté, na oboch stranách vypuklé (bikonvexné) tablety s vyrazeným „a45“ na jednej strane.

Tablety sa dodávajú v blistroch alebo vo fľaškách.

RINVOQ je dostupný v baleniach obsahujúcich 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Každý kalendárový blister obsahuje 7 tabliet.

RINVOQ je dostupný vo fľaškách s vysúšadlom obsahujúcich 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, každé balenie obsahuje 1 fľašku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**Výrobca**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

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

**QR kód**

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

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA O**  
**REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre upadacitinib dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o hypoglykémii u pacientov liečených na diabetes z literatúry, spontánných hlásení vrátane niektorých prípadov s úzkou časovou súvislosťou, pozitívnu dechallenge (ústup príznakov po ukončení liečby) a prípady kde bola antidiabetická liečba prerušená alebo dávka bola znížená a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmu účinku a potencionálny skupinový účinok, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi upadacitinibom a hypoglykémiou u pacientov liečených na diabetes za prinajmenšom pravdepodobný. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich upadacitinib sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Po preskúmaní odporúčania PRAC súhlasí CHMP s vedeckými závermi PRAC a dôvodmi pre odporúčanie.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre upadacitinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich upadacitinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.