

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημυδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμη.

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημυδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμη.

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημυδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 45 mg ουπαδασιτινίμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Μωβ χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a15” στη μία πλευρά.

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κόκκινου χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a30” στη μία πλευρά.

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κίτρινου έως διάστικτου κίτρινου χρώματος, διαστάσεων 14 x 8 mm, επιμήκη αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με εντυπωμένη την ένδειξη “a45” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς σε, ή οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs). Το RINVOQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς ή εμφανίζουν δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα DMARDs. Το RINVOQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (nr-axSpA)

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα)

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς στη συμβατική θεραπεία.

Ατοπική δερματίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Ελκώδης κολίτιδα

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το RINVOQ ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού νόσου του Crohn σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και παρακολούθηση της θεραπείας με ουपाδασιτινίμη θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται η ουπαδασιτινίμη.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση της ουπαδασιτινίμπης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα που δεν έχουν δείξει κλινική ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση, ενδέχεται να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.

Ατοπική δερματίτιδα

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση της ουπαδασιτινίμπης είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την ατομική εικόνα του ασθενούς.

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου που δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4), ή ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Έφηβοι (ηλικίας από 12 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση της ουπαδασιτινίμπης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως για εφήβους βάρους τουλάχιστον 30 kg.

Συγχορηγούμενες τοπικές θεραπείες

Η ουπαδασιτινίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή. Οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ευαίσθητες περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο λαιμός, οι παρατριμματικές περιοχές και οι περιοχές των γεννητικών οργάνων.

Η διακοπή της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να εκτιμηθεί σε κάθε ασθενή που δεν έχει δείξει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Ελκώδης κολίτιδα

Επαγωγή

Η συνιστώμενη δόση επαγωγής της ουπαδασιτινίμπης είναι 45 mg άπαξ ημερησίως για 8 εβδομάδες. Για ασθενείς, οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκές θεραπευτικό όφελος έως την εβδομάδα 8, η ουπαδασιτινίμπη 45 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να συνεχιστεί για επιπλέον 8 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή, ο οποίος δεν εμφανίζει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους έως την εβδομάδα 16.

Συντήρηση

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της ουπαδασιτινίμπης είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την εξατομικευμένη εικόνα του ασθενούς:

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).

- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ορισμένους ασθενείς, όπως εκείνους με υψηλό φορτίο νόσου ή όσους χρήζουν θεραπείας επαγωγής 16 εβδομάδων, οι οποίοι δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4) ή ασθενείς, οι οποίοι δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος στη δόση 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη, τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να μειωθούν ή/και να διακοπούν σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.

Νόσος του Crohn

Επαγωγή

Η συνιστώμενη δόση επαγωγής της ουπαδασιτινίμης είναι 45 mg άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες. Για ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκές θεραπευτικό όφελος μετά την αρχική θεραπεία επαγωγής 12 εβδομάδων, ενδέχεται να αξιολογηθεί η παρατεταμένη θεραπεία επαγωγής για 12 ακόμη εβδομάδες με μια δόση 30 mg άπαξ ημερησίως. Για αυτούς τους ασθενείς, η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Συντήρηση

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της ουπαδασιτινίμης είναι 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με βάση την εξατομικευμένη εικόνα του ασθενούς:

- Η δοσολογία των 15 mg συνιστάται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο VTE, MACE και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Η δοσολογία των 30 mg άπαξ ημερησίως ενδέχεται να είναι κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου, οι οποίοι δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για VTE, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4) ή οι οποίοι δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος στη δόση 15 mg άπαξ ημερησίως.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Για ασθενείς 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη, τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να μειωθούν ή/και να διακοπούν σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.

Αλληλεπιδράσεις

Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη), η συνιστώμενη δόση επαγωγής είναι 30 mg άπαξ ημερησίως και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Έναρξη της δόσης

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l, απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l ή σε ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) < 8 g/dl (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Διακοπή της δόσης

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Μπορεί να χρειαστεί διακοπή της δοσολογίας για την αντιμετώπιση των μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Εργαστηριακές μετρήσεις και οδηγίες παρακολούθησης

Εργαστηριακή μέτρηση	Ενέργεια	Οδηγία παρακολούθησης
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ANC είναι $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο ANC επιστρέψει σε υψηλότερη τιμή	Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια όχι αργότερα από 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Από τότε και στο εξής αξιολογήστε σύμφωνα με την εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ασθενούς.
Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ALC είναι $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο ALC επιστρέψει σε υψηλότερη τιμή	
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί εάν η Hb είναι < 8 g/dl και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις τα επίπεδα Hb επιστρέψουν σε υψηλότερη τιμή	
Ηπατικές τρανσαμινάσες	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν πιθανολογείται ηπατική βλάβη προκληθείσα από φάρμακα	Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση του ασθενούς.
Λιπίδια	Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία	Αξιολογήστε 12 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με τις διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα
Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Ατοπική δερματίτιδα

Για ατοπική δερματίτιδα, δεν συνιστώνται δόσεις υψηλότερες των 15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.8).

Ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn

Για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, δεν συνιστώνται δόσεις υψηλότερες των 15 mg άπαξ ημερησίως για θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.8). Η

ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουπαδασιτινίμπης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ουπαδασιτινίμπης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Η χρήση της ουπαδασιτινίμπης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και ως εκ τούτου δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Πίνακας 2 Συνιστώμενη δόση για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία^α

Θεραπευτική ένδειξη	Συνιστώμενη δόση άπαξ ημερησίως
Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα	15 mg
Ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn	Επαγωγή: 30 mg
	Συντήρηση: 15 mg
^α εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 15 έως < 30 ml/min/1,73 m ²	

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ουπαδασιτινίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RINVOQ σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικής έκθεσης σε εφήβους βάρους < 40 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RINVOQ σε παιδιά και εφήβους με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το RINVOQ πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να διχοτομούνται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγείται σωστά ολόκληρη η δόση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή φυματίωση (TB) ή ενεργές σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες σε ασθενείς:

- 65 ετών και άνω
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως νυν ή πρώην μακροχρόνιοι καπνιστές)
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο MACE, κακοηθειών, σοβαρών λοιμώξεων και θνησιμότητας πάσης αιτιολογίας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, όπως παρατηρήθηκε σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη για την τοφασιτινίμη [έναν άλλον αναστολέα της κινάσης Janus (JAK)], η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση ουπαδασιτινίμης των 30 mg άπαξ ημερησίως. Επομένως, η συνιστώμενη δόση για μακροχρόνια χορήγηση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ανοσοκατασταλικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός με άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus και βιολογικά DMARDs ή με άλλους αναστολείς JAK δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες και δεν συνιστάται καθώς ο κίνδυνος επιπρόσθετης ανοσοκαταστολής δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ουπαδασιτινίμη. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν με την ουπαδασιτινίμη περιελάμβαναν την πνευμονία και την κυτταρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας και σήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουπαδασιτινίμη. Από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, με την ουπαδασιτινίμη αναφέρθηκαν φυματίωση, πολυδερμοτομικός έρπης ζωστήρας, στοματική/οισοφαγική καντιντίαση και κρυπτοκόκκωση.

Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας πριν από την έναρξη της χορήγησης της ουπαδασιτινίμης σε ασθενείς:

- με χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη
- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης
- οι οποίοι έχουν κατοικήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές ενδημικές για φυματίωση ή ενδημικές για μυκητιάσεις, ή
- με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες δύνανται να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη λοιμώξεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη. Η θεραπεία με

ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή ή ευκαιριακή λοίμωξη. Ένας ασθενής, ο οποίος αναπτύσσει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να υποβληθεί σε εспеυσμένο και πλήρη διαγνωστικό έλεγχο κατάλληλο για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη μπορεί να συνεχιστεί μόλις η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων με τη δόση ουπαδασιτινίμης των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση ουπαδασιτινίμης των 15 mg.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και γενικά στους πληθυσμούς ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυματίωση

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη. Η ουπαδασιτινίμπη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη της ουπαδασιτινίμης σε ασθενείς με προηγούμενος μη θεραπευμένη λανθάνουσα φυματίωση ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για φυματίωση.

Συνιστάται συμβουλευτική συζήτηση με ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της φυματίωσης προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη θεραπείας κατά της φυματίωσης είναι κατάλληλη για έναν μεμονωμένο ασθενή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αρνητικό αποτέλεσμα στον έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ερπητοϊού (π.χ. έρπης ζωστήρας), αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα φαίνεται να είναι υψηλότερος σε Ιάπωνες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, η διακοπή της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη θα πρέπει να εξετασθεί μέχρι την αποδρομή του επεισοδίου.

Ο έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και η παρακολούθηση για επανενεργοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη. Οι ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί για το αντίσωμα της ηπατίτιδας C και για το RNA του ιού της ηπατίτιδας C αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς οι οποίοι ήταν θετικοί για το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας B ή για το DNA του ιού της ηπατίτιδας B αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Εάν κατά τη διάρκεια λήψης της ουπαδασιτινίμης ανιχνευτεί DNA του ιού της ηπατίτιδας B, θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε εξειδικευμένο ηπατολόγο.

Εμβολιασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση στον εμβολιασμό με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ουπαδασιτινίμπη. Δεν συνιστάται η χρήση εμβολίων με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν από τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη, οι ασθενείς συνιστάται να

πραγματοποιήσουν όλες τις κατάλληλες ανοσοποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων των προφυλακτικών εμβολιασμών κατά του έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης (βλ. παράγραφο 5.1 για τα δεδομένα σχετικά με το ανοσοενισχυμένο ανασυνδυασμένο γλυκοπρωτεϊνής E εμβόλιο έρπητα ζωστήρα και με το αδρανοποιημένο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο) και την συγχορήγηση με ουπαδασιτινίμητη).

Κακοήθεια

Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένης της ουπαδασιτινίμητης.

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασιτινίμητης (ενός άλλου αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών, ιδιαίτερα καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) με την τοφασιτινίμητη σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών με τη δόση ουπαδασιτινίμητης των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση ουπαδασιτινίμητης των 15 mg.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε ασθενείς που είναι νυν καπνιστές ή κάπνιζαν στο παρελθόν για μεγάλο χρονικό διάστημα ή ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας), η ουπαδασιτινίμητη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμητη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος (NMSC) με τη δόση ουπαδασιτινίμητης των 30 mg σε σύγκριση με τη δόση ουπαδασιτινίμητης των 15 mg. Συνιστάται περιοδική δερματική εξέταση για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα για εκείνους με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος.

Αιματολογικές διαταραχές

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l, απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l και αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl αναφέρθηκαν σε ποσοστό ≤ 1 % των ασθενών σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά, ή θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, σε ασθενείς με τιμές ANC $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l ή αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διατρήσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εκκολπωματίτιδας και γαστρεντερικές διατρήσεις σε κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ουπαδασιτινίμητη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο γαστρεντερικής διάτρησης (π.χ. ασθενείς με εκκολπωματική νόσο, ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή οι οποίοι λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), κορτικοστεροειδή ή οπιοειδή). Οι ασθενείς με ενεργό νόσο του Crohn διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εντερικής διάτρησης. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα σημεία και συμπτώματα στην περιοχή της κοιλιάς θα πρέπει να αξιολογούνται εσπευσμένα για πρόωμη αναγνώριση της εκκολπωματίτιδας ή της γαστρεντερικής διάτρησης.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες με την ουπαδασιτινίμη παρατηρήθηκαν μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE).

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασιτινίμης (ενός άλλου αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), οριζόμενα ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, με την τοφασιτινίμη σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Επομένως, σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε ασθενείς που είναι νυν καπνιστές ή κάπνιζαν στο παρελθόν για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Λιπίδια

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)-χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL)-χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη μειώθηκαν στα προ της θεραπείας επίπεδα ως ανταπόκριση στη θεραπεία στατινών, παρόλο που τα στοιχεία είναι περιορισμένα. Η επίδραση αυτών των αυξήσεων των λιπιδικών παραμέτρων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί (βλ. παράγραφο 4.2 για την οδηγία παρακολούθησης).

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αξιολογήστε κατά την αρχική εκτίμηση και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη αντιμετώπιση του ασθενούς. Συνιστάται άμεση διερεύνηση της αιτίας αύξησης των ηπατικών ενζύμων προκειμένου να εντοπιστούν πιθανά περιστατικά ηπατικής βλάβης προκληθείσας από φάρμακα.

Εάν κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης του ασθενούς παρατηρηθούν αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ή της AST και πιθανολογείται προκληθείσα από φάρμακα ηπατική βλάβη, η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Σε κλινικές δοκιμές με την ουπαδασιτινίμη παρατηρήθηκαν συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE).

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη της τοφασιτινίμης (ενός άλλου αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενο υψηλότερο ποσοστό φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE), με την τοφασιτινίμη σε σύγκριση με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

Σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα» και «Κακοήθεια»), η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) εκτός από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια, η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) εκτός από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνους για κακοήθεια περιλαμβάνουν ιστορικό εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και κληρονομική διαταραχή πήξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη για την αξιολόγηση των αλλαγών στον κίνδυνο για εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Αξιολογήστε έγκαιρα ασθενείς με σημεία και συμπτώματα φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και διακόψτε την ουπαδασιτινίμη σε ασθενείς με υποψία φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE), ανεξάρτητα από τη δόση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουπαδασιτινίμη. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, διακόψτε την ουπαδασιτινίμη και ξεκινήστε την κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς υπό θεραπεία για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένης της ουπαδασιτινίμης, σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί υπογλυκαιμία, μπορεί να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ουπαδασιτινίμης

Η ουπαδασιτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Συνεπώς, οι εκθέσεις της ουπαδασιτινίμης στο πλάσμα μπορούν να επηρεαστούν από φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αναστέλλουν ή επάγουν ισχυρά το CYP3A4.

Συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4

Η έκθεση στην ουπαδασιτινίμη αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποζακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη και το γκρέιπφρουτ). Σε μία κλινική μελέτη, η συγχορήγηση της ουπαδασιτινίμης με κετοконаζόλη οδήγησε σε 70% και 75% αυξήσεις στη C_{max} και την AUC της ουπαδασιτινίμης, αντίστοιχα. Η ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Η ουπαδασιτινίμη 30 mg άπαξ ημερησίως δεν συνιστάται σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που χρησιμοποιούν ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, η συνιστώμενη δόση επαγωγής είναι 30 mg άπαξ ημερησίως και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 15 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών επιλογών στην φαρμακευτική αγωγή με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ουπαδασιτινίμη, η κατανάλωση τροφής ή ποτού που περιέχει γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται.

Συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A4

Η έκθεση στην ουπαδασιτινίμη μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως είναι η ριφαμπικίνη και η φαινυτοΐνη), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση της ουπαδασιτινίμης. Σε μία κλινική μελέτη, η συγχορήγηση της ουπαδασιτινίμης μετά από πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) οδήγησε σε περίπου 50% και 60% μειώσεις στη C_{max} και την AUC της ουπαδασιτινίμης, αντίστοιχα. Σε περίπτωση συγχορήγησης της ουπαδασιτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στην ενεργότητα της νόσου.

Η μεθοτρεξάτη και τα τροποποιητικά του pH φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. αντιόξινα ή οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων) δεν έχουν καμία επίδραση στις εκθέσεις της ουπαδασιτινίμης στο πλάσμα.

Δυνητική επίδραση της ουπαδασιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg ή 45 mg ουπαδασιτινίμης σε υγιή άτομα είχε περιορισμένη επίδραση στις εκθέσεις της μιδαζολάμης (ευαίσθητο υπόστρωμα για το CYP3A) στο πλάσμα (24-26% μείωση στην AUC και τη C_{max} της μιδαζολάμης), υποδεικνύοντας ότι η ουπαδασιτινίμη 30 mg ή 45 mg άπαξ ημερησίως δύναται να ασκήσει ασθενή επαγωγική επίδραση στο CYP3A. Σε μία κλινική μελέτη, η AUC της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης μειώθηκαν κατά 33% και 23%, αντίστοιχα, και η C_{max} της ροσουβαστατίνης μειώθηκε κατά 23% μετά από τη χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 30 mg ουπαδασιτινίμης σε υγιή άτομα. Η ουπαδασιτινίμη δεν είχε καμία σχετική επίδραση στη C_{max} της ατορβαστατίνης ή στις εκθέσεις της ορθο-υδροξυατορβαστατίνης στο πλάσμα (μείζων ενεργός μεταβολίτης της ατορβαστατίνης). Η χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων 45 mg ουπαδασιτινίμης σε υγιή άτομα οδήγησε σε περιορισμένη αύξηση της AUC και της C_{max} της δεξτρομεθορφάνης (ευαίσθητο υπόστρωμα για το CYP2D6) κατά 30% και 35%, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας ότι η ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως ασκεί ασθενή ανασταλτική επίδραση στο CYP2D6. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A, των υποστρωμάτων του CYP2D6, της ροσουβαστατίνης ή της ατορβαστατίνης κατά τη συγχορήγηση τους με ουπαδασιτινίμη.

Η ουπαδασιτινίμη δεν ασκεί καμία σχετική επίδραση στις εκθέσεις πλάσματος σε αιθινυλοιστραδιόλη, λεβονοργεστρέλη, μεθοτρεξάτη ή σε φαρμακευτικά προϊόντα που συνιστούν υποστρώματα για μεταβολισμό από τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, ή το CYP2C19.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της ουπαδασιτινίμης. Οι θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς ή/και οι γονείς/φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις η ασθενής εμφανίσει εμμηναρχή ενώ λαμβάνει ουπαδασιτινίμη.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ουπαδασιτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ουπαδασιτινίμη άσκησε τερατογόνο δράση σε επίμυες και κονίκλους με επιδράσεις στα οστά σε έμβρυα επιμύων και στην καρδιά σε έμβρυα κονίκλων κατά την ενδομήτρια (*in utero*) έκθεση.

Η ουπαδασιτινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης της ουπαδασιτινίμης, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ουπαδασιτινίμη / οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ουπαδασιτινίμης στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ουπαδασιτινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της ουπαδασιτινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ουπαδασιτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$ των ασθενών σε τουλάχιστον μία από τις ενδείξεις με το μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των ενδείξεων που παρουσιάστηκαν) με την ουπαδασιτινίμη 15 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (19,5%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος (CPK) (8,6%), τα αυξημένα επίπεδα αλανινικής τρανσαμινάσης (4,3%), η βρογχίτιδα (3,9%), η ναυτία (3,5%), η ουδετεροπενία (2,8%), ο βήχας (2,2%), τα αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (2,2%) και η υπερχοληστερολαιμία (2,2%).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$ των ασθενών) με την ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (25,4%), η ακμή (15,1%), ο απλός έρπης (8,4%), η κεφαλαλγία (6,3%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) αίματος (5,5%), ο βήχας (3,2%), η θυλακίτιδα (3,2%), το κοιλιακό άλγος (2,9%), η ναυτία (2,7%), η ουδετεροπενία (2,3%), η πυρεξία (2,1%) και η γρίπη (2,1%).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές θεραπείας επαγωγής και συντήρησης για ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$ των ασθενών) με ουπαδασιτινίμη 45 mg, 30 mg ή 15 mg ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (19,9%), η πυρεξία (8,7%), τα αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος (CPK) (7,6%), η αναιμία (7,4%), η κεφαλαλγία (6,6%), η ακμή (6,3%), ο έρπης ζωστήρας (6,1%), η ουδετεροπενία (6,0%), το εξάνθημα (5,2%), η πνευμονία (4,1%), η υπερχοληστερολαιμία (4,0%), η βρογχίτιδα (3,9%), τα αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (3,9%), η κόπωση (3,9%), η θυλακίτιδα (3,6%), τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσης της αλανίνης (3,5%), ο απλός έρπης (3,2%) και η γρίπη (3,2%).

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Το προφίλ ασφάλειας της ουπαδασιτινίμης υπό μακροχρόνια θεραπεία ήταν γενικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου σε όλες τις ενδείξεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που ακολουθεί βασίζεται στην εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθεται παρακάτω, ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Οι συχνότητες στον Πίνακα 3 βασίζονται στο υψηλότερο από τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το RINVOQ σε κλινικές δοκιμές ρευματολογικών παθήσεων (15 mg), ατοπικής δερματίτιδας (15 mg και 30 mg), ελκώδους κολίτιδας (15 mg, 30 mg και 45 mg) ή νόσου του Crohn (15 mg, 30 mg και 45 mg). Στις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στη συχνότητα μεταξύ των ενδείξεων, αυτές παρουσιάζονται στις υποσημειώσεις κάτω από τον πίνακα.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTI) ^α	Βρογχίτιδα ^{α,β} Έρπης ζωστήρας ^α Απλός έρπης ^α Θυλακίτιδα Γρίπη Ουρολοίμωξη Πνευμονία ^{α,η}	Καντιντίαση του στόματος Εκκολπωματίτιδα Σήψη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος ^{στ}	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία ^α Ουδετεροπενία ^α Λεμφοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Κνίδωση ^{γ,ς}	Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^{α,ε}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερχοληστερολαιμία ^{α,β} Υπερλιπιδαιμία ^{α,β}	Υπερτριγλυκεριδαιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος ^{α,δ} Ναυτία	Γαστρεντερική διάτρηση ^θ
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή ^{α,γ,δ,ς}	Εξάνθημα ^α	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση Πυρεξία	

Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη CPK αίματος Αυξημένη ALT ^β Αυξημένη AST ^β Αυξημένο βάρος ^ζ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία ^α	
<p>^α Παρουσιάζεται ως ομαδοποιημένος όρος</p> <p>^β Στις δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα βρογχίτιδας, υπερχοληστερολαιμίας, υπερλιπιδαιμίας, αυξημένης ALT και αυξημένης AST ήταν όχι συχνή.</p> <p>^γ Σε μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις, η συχνότητα ήταν συχνή για την ακμή και όχι συχνή για την κνίδωση.</p> <p>^δ Σε δοκιμές ελκώδους κολίτιδας, η συχνότητα ακμής ήταν συχνή. Το κοιλιακό άλγος ήταν λιγότερο συχνό για την ουπαδασιτινίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.</p> <p>^ε Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αγγειοοιδήματος</p> <p>^{στ} Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν ως βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο</p> <p>^ζ Στη νόσο του Crohn, η συχνότητα ήταν συχνή για την ακμή και όχι συχνή για την κνίδωση και το αυξημένο βάρος.</p> <p>^η Η πνευμονία ήταν συχνή στη νόσο του Crohn και όχι συχνή στις άλλες ενδείξεις.</p> <p>^θ Η συχνότητα βασίζεται στις κλινικές δοκιμές για τη νόσο του Crohn.</p>			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg ήταν 27,4% συγκριτικά με 20,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη (MTX) μελέτες, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με ουπαδασιτινίμη 15 mg ήταν 19,5% συγκριτικά με 24,0% στην ομάδα της μεθοτρεξάτης. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για την ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 (2.630 ασθενείς) ήταν 93,7 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARD ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg ήταν 1,2% συγκριτικά με 0,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες, η συχνότητα της σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με ουπαδασιτινίμη 15 mg ήταν 0,6% συγκριτικά με 0,4% στην ομάδα της μεθοτρεξάτης. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για την ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 ήταν 3,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς. Η συχνότερη σοβαρή λοίμωξη ήταν η πνευμονία. Το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό με τη μακροχρόνια έκθεση.

Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η συχνότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg ήταν 0,5% συγκριτικά με 0,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες, δεν σημειώθηκαν περιστατικά ευκαιριακής λοίμωξης σε διάστημα 12/14 εβδομάδων στην ομάδα μονοθεραπείας με ουπαδασιτινίμη 15 mg ενώ στην ομάδα της μεθοτρεξάτης το ποσοστό ήταν 0,2%. Το συνολικό μακροχρόνιο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων για την ομάδα της

ουπαδασιτινίμπης 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες φάσης 3 ήταν 0,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς.

Το μακροχρόνιο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για την ομάδα της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και στις πέντε κλινικές μελέτες Φάσης 3 ήταν 3,7 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς. Τα περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα περιελάμβαναν ένα μόνο δερμοτόμιο και δεν ήταν σοβαρά.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, αυξήσεις στην αλανινική τρανσαμινάση (ALT) και την ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) ≥ 3 x του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) σε τουλάχιστον μία μέτρηση παρατηρήθηκαν στο 2,1% και το 1,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg, συγκριτικά με 1,5% και 0,7%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα περιστατικά αυξήσεων στις ηπατικές τρανσαμινασές ήταν ασυμπτωματικά και παροδικά.

Σε ελεγχόμενες με μεθοτρεξάτη μελέτες για έως και 12/14 εβδομάδες, αυξήσεις στην ALT και την AST ≥ 3 x ULN σε τουλάχιστον μία μέτρηση παρατηρήθηκαν στο 0,8% και το 0,4% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg, συγκριτικά με 1,9% και 0,9%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη.

Το πρότυπο και η επίπτωση της αύξησης στην ALT/AST παρέμειναν σταθερά στην πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων μελετών επέκτασης.

Αυξήσεις λιπιδίων

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg συσχετίστηκε με αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στην αναλογία LDL/HDL. Οι αυξήσεις παρατηρήθηκαν στις 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές υπό μακροχρόνια θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών στις ελεγχόμενες μελέτες με αρχικές τιμές κάτω από τα καθορισμένα όρια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες ασθενών με μετατόπιση πάνω από τα καθορισμένα όρια τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια των 12/14 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφάνισαν μία μεμονωμένη αυξημένη τιμή):

- Ολική χοληστερόλη $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% έναντι 31%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- LDL χοληστερόλη $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% έναντι 19%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- HDL χοληστερόλη $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% έναντι 61%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- Τριγλυκερίδια $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) 25% έναντι 15%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα

Κρεατινική φωσφοκινάση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές της CPK. Αυξήσεις της CPK > 5 x του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) αναφέρθηκαν στο 1,0% και 0,3% των ασθενών για διάστημα 12/14 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις > 5 x ULN ήταν παροδικές και δεν έρχονταν διακοπής της θεραπείας. Οι μέσες τιμές CPK αυξήθηκαν έως τις 4 εβδομάδες με μέση αύξηση της τάξης των 60 U/l στις 12 εβδομάδες και παρέμειναν σταθερές σε αυξημένη τιμή στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων υπό παρατεταμένη θεραπεία.

Ουδετεροπενία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, για έως και 12/14 εβδομάδες, μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων κάτω των 1×10^9 κυττάρων/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σημειώθηκαν στο 1,1% και σε ποσοστό <0,1% των ασθενών στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή ANC < 1×10^9 κυττάρων/l (βλ. παράγραφο 4.2). Οι μέσοι αριθμοί ουδετερόφιλων μειώθηκαν σε διάστημα 4 έως 8 εβδομάδων. Οι μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων παρέμειναν σταθερές σε χαμηλότερη τιμή σε σχέση με την αρχική εκτίμηση στην πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων υπό παρατεταμένη θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη σε συνδυασμό με θεραπεία MTX έναντι των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων (2,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς και 1,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα) και αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών (αυξήσεις ALT βαθμού 3 και υψηλότερα ποσοστά 1,4% και 0,4%, αντίστοιχα).

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργό αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Δεν διαπιστώθηκαν νέα ευρήματα ασφάλειας.

Ατοπική δερματίτιδα

Λοιμώξεις

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 39% και 43% συγκριτικά με 30% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 98,5 και 109,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα της σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 0,8% και 0,4% συγκριτικά με 0,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 2,3 και 2,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών, όλες οι ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένων της φυματίωσης και του έρπητα ζωστήρα) που αναφέρθηκαν ήταν *ερπητικό* έκζεμα. Η συχνότητα του *ερπητικού* εκζέματος σε διάστημα 16 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 0,7% και 0,8% συγκριτικά με 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το μακροχρόνιο ποσοστό του *ερπητικού* εκζέματος για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg

ήταν 1,6 και 1,8 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Ένα περιστατικό οισοφαγικής καντιντίασης αναφέρθηκε με την ουπαδασιτινίμη 30 mg.

Το μακροχρόνιο ποσοστό του έρπητα ζωστήρα για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 3,5 και 5,2 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Τα περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα περιελάμβαναν ένα μόνο δερμοτόμιο και δεν ήταν σοβαρά.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Οι δοσοεξαρτώμενες μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), των παραμέτρων των λιπιδίων, των τιμών της CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) και της ουδετεροπενίας ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ κύτταρα/l) που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις.

Μικρές αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη παρατηρήθηκαν μετά την εβδομάδα 16 στις μελέτες ατοπικής δερματίτιδας.

Ελκώδης κολίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν γενικά συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για περίοδο θεραπείας επαγωγής 16 εβδομάδων έναντι 8 εβδομάδων.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 8 εβδομάδων στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 45 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 20,7% και 17,5%, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα της λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 38,4% και 40,6%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 37,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό λοιμώξεων για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 73,8 και 82,6 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 8 εβδομάδων τόσο στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 45 mg όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,3%. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες σοβαρές λοιμώξεις κατά την παρατεταμένη περίοδο θεραπείας των 8 εβδομάδων με την ουπαδασιτινίμη 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 3,2% και 2,4%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 3,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 4,1 και 3,9 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στις φάσεις επαγωγής και συντήρησης ήταν η επαγόμενη από COVID-19 πνευμονία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις (εξαιρουμένης της φυματίωσης)

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας 8 εβδομάδων, η συχνότητα ευκαιριακής λοίμωξης (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 45 mg ήταν 0,4% και 0,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετες ευκαιριακές λοιμώξεις (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) κατά την παρατεταμένη περίοδο θεραπείας των 8 εβδομάδων με την ουπαδασιτινίμη 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας 52 εβδομάδων, η συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) στις ομάδες της

ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 0,8% και 0,4%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 0,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων (με εξαίρεση τη φυματίωση και τον έρπητα ζωστήρα) για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 0,6 και 0,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας 8 εβδομάδων, η συχνότητα έρπητα ζωστήρα στην ομάδα της ουπαδασιτινίμπης 45 mg ήταν 0,6% και 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα έρπητα ζωστήρα ήταν 3,9% κατά την περίοδο θεραπείας 16 εβδομάδων με ουπαδασιτινίμπη 45 mg. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας 52 εβδομάδων, η συχνότητα έρπητα ζωστήρα στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 4,4% και 4,0%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό έρπητα ζωστήρα για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg ήταν 5,7 και 6,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης, οι εργαστηριακές μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), των τιμών της CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) και της ουδετεροπενίας ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ κύτταρα/l) που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές παθήσεις και ατοπική δερματίτιδα. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μεταβολές για τις συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους που σχετίζονταν με τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg και 30 mg.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 8 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,0% και 0,8% των ασθενών στην ομάδα ουπαδασιτινίμπης 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 1,6%, 0,8% και 0,8% των ασθενών στις ομάδες ουπαδασιτινίμπης 15 mg και 30 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές στον μέσο αριθμό λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη με την πάροδο του χρόνου.

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων θεραπείας με ουπαδασιτινίμπη 45 mg και παρέμειναν γενικά σταθερές υπό μακροχρόνια θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg και 30 mg. Μεταξύ των ασθενών στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής με αρχικές τιμές κάτω από τα καθορισμένα όρια, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες ασθενών με μετατόπιση πάνω από τα καθορισμένα όρια τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφάνισαν μία μεμονωμένη αυξημένη τιμή):

- Ολική χοληστερόλη $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% έναντι 11%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- LDL χοληστερόλη $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% έναντι 9%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- HDL χοληστερόλη $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% έναντι 36%, στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα
- Τριγλυκερίδια $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% έναντι 4% στις ομάδες της ουπαδασιτινίμπης 45 mg και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα

Νόσος του Crohn

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για την ουπαδασιτινίμπη.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 12 εβδομάδων στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,9% και 1,7% αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης, η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης σε διάστημα 52 εβδομάδων στις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg ήταν 3,2% και 5,7%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 4,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το μακροχρόνιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων για τις ομάδες της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg σε ασθενείς με ανταπόκριση στην ουπαδασιτινίμη 45 mg ως θεραπεία επαγωγής ήταν 5,1 και 7,3 συμβάντα ανά 100 έτη-ασθενούς, αντίστοιχα. Η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στις μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης ήταν οι γαστρεντερικές λοιμώξεις.

Γαστρεντερικές διατρήσεις

Κατά την περίοδο των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών Φάσης 3 για τη θεραπεία επαγωγής, αναφέρθηκε γαστρεντερική διάτρηση σε 1 ασθενή (0,1%) που έλαβε θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg και σε κανέναν ασθενή με εικονικό φάρμακο σε διάστημα 12 εβδομάδων. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg (n=938) κατά τη διάρκεια των μελετών θεραπείας επαγωγής, η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 4 ασθενείς (0,4%).

Στη μακροχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο, η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 1 ασθενή καθένας εκ των οποίων έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,7 ανά 100 έτη-ασθενούς), ουπαδασιτινίμη 15 mg (0,4 ανά 100 έτη-ασθενούς) και ουπαδασιτινίμη 30 mg (0,4 ανά 100 έτη-ασθενούς). Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με ουπαδασιτινίμη 30 mg (n=336), η γαστρεντερική διάτρηση αναφέρθηκε σε 3 ασθενείς (0,8 ανά 100 έτη-ασθενούς) κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής και συντήρησης, οι εργαστηριακές μεταβολές της αυξημένης ALT ή/και της αυξημένης AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), των τιμών της CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), της ουδετεροπενίας ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ κύτταρα/l) και των παραμέτρων των λιπιδίων που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για ρευματολογικές νόσους, ατοπική δερματίτιδα και ελκώδη κολίτιδα. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μεταβολές για τις συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους που σχετίζονταν με τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 12 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,2% και 2,0% των ασθενών στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων κάτω από $0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 4,6%, 5,2% και 1,8% των ασθενών στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 15 mg, 30 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή ALC $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/l (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μέσες μεταβολές στον αριθμό λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη με την πάροδο του χρόνου.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής διάρκειας έως 12 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε κάτω από 8 g/dl σε τουλάχιστον μία μέτρηση σε ποσοστό 2,7% και 1,4% των ασθενών στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 45 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης διάρκειας έως 52 εβδομάδων, προέκυψαν μειώσεις της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης σε κάτω από 8 g/dl σε τουλάχιστον μία μέτρηση, σε ποσοστό 1,4%, 4,4% και 2,8% των ασθενών στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 15 mg, 30 mg και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε κλινικές

μελέτες, η θεραπεία διακόπηκε ως απάντηση σε τιμή Hb < 8 g/dl (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μέσες μεταβολές στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη με την πάροδο του χρόνου.

Ηλικιωμένοι

Με βάση περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με αποπική δερματίτιδα ηλικίας 65 ετών και άνω, υπήρξε υψηλότερο ποσοστό συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση ουπαδασιτινίμης 30 mg σε σύγκριση με τη δόση των 15 mg.

Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας 65 ετών και άνω, υπήρξε υψηλότερο ποσοστό συνολικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη δόση ουπαδασιτινίμης 30 mg σε σύγκριση με τη δόση των 15 mg με θεραπεία συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 343 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με αποπική δερματίτιδα υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις μελέτες Φάσης 3, εκ των οποίων οι 167 εκτέθηκαν σε 15 mg. Το προφίλ ασφάλειας της ουπαδασιτινίμης 15 mg σε εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης των 30 mg σε εφήβους βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες **μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.**

4.9 Υπερδοσολογία

Η ουπαδασιτινίμη χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες σε δόσεις έως εκείνες που ισοδυναμούν με την ημερήσια AUC που επιτυγχάνεται με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 60 mg άπαξ ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις, ενώ δεν εντοπίστηκαν ειδικές τοξικότητες. Περίπου το 90% της ουπαδασιτινίμης στη συστηματική κυκλοφορία αποβάλλεται εντός 24 ωρών από τη δοσολόγηση (εντός του δοσολογικού εύρους που αξιολογήθηκε στις κλινικές μελέτες). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να λάβουν κατάλληλη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC εκλεκτικών ανοσοκατασταλτικών: L04AA44

Μηχανισμός δράσης

Η ουπαδασιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας κινασών Janus (JAK). Οι κινάσες Janus (JAK) είναι ενδοκυττάρια ένζυμα, τα οποία μεταδίδουν σήματα κυτοκινών ή αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών απαντήσεων, της αιμοποίησης και της ανοσολογικής επιτήρησης. Η οικογένεια ενζύμων JAK περιλαμβάνει τέσσερα μέλη, τις κινάσες JAK1, JAK2, JAK3 και την TYK2, οι οποίες εργάζονται κατά ζεύγη με στόχο τη φωσφορύλιωση και ενεργοποίηση επαγωγέων σημάτων και ενεργοποιητών

μεταγραφής (STAT). Αυτή η φωσφορυλίωση, με τη σειρά της, τροποποιεί τη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική λειτουργία. Η κίνηση JAK1 είναι σημαντική για τη μεταβίβαση σημάτων φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ η JAK2 είναι σημαντική για την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα σήματα της JAK3 διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανοσολογική επιτήρηση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων.

Σε ανθρώπινες κυτταρικές δοκιμασίες δραστηριότητας, η ουπαδασιτινίμη αναστέλλει ειδικά τη σηματοδότηση από τις JAK1 ή JAK1/3 με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι των υποδοχέων της κυτοκίνης οι οποίοι δρουν κατά ζεύγη της JAK2. Η ατοπική δερματίτιδα οφείλεται σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 και IFN- γ) που μεταδίδουν σήματα μέσω της οδού JAK1. Η αναστολή της JAK1 με ουπαδασιτινίμη μειώνει τη σηματοδότηση πολλών μεσολαβητών οι οποίοι προκαλούν τα σημεία και τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας, όπως οι εκζεματικές δερματικές βλάβες και ο κνησμός. Στην παθολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου εμπλέκονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (κυρίως οι IL-6, IL-7, IL-15 και IFN γ) που μεταδίδουν σήματα μέσω της οδού JAK1. Η αναστολή της JAK1 με ουπαδασιτινίμη ρυθμίζει τη σηματοδότηση των εξαρτώμενων από την JAK κυτταροκινών που προκαλούν το φλεγμονώδες φορτίο και τα σημεία και τα συμπτώματα των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αναστολή της επαγόμενης από την IL-6 και της επαγόμενης από την IL-7 φωσφορυλίωσης της STAT3 και της STAT5, αντίστοιχα

Σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση της ουπαδασιτινίμης (σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης) οδήγησε σε εξαρτώμενη από τη δόση και τη συγκέντρωση αναστολή της επαγόμενης από IL-6 (JAK1/JAK2) και από IL-7 (JAK1/JAK3) φωσφορυλίωσης της STAT3 και της STAT5 στο ολικό αίμα. Η μέγιστη αναστολή παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά από τη δοσολόγηση και επέστρεψε σχεδόν στα αρχικά επίπεδα έως το τέλος του διαστήματος δοσολόγησης.

Λεμφοκύτταρα

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη συσχετίστηκε με μικρή, παροδική αύξηση στη μέση τιμή της ALC από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 36, η οποία επέστρεψε σταδιακά σε, ή κοντά στα αρχικά επίπεδα με συνέχιση της θεραπείας.

hsCRP

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη σχετίστηκε με μειώσεις από την αρχική εκτίμηση στα μέσα επίπεδα της hsCRP ήδη από την εβδομάδα 1, οι οποίες διατηρήθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Μελέτες εμβολίων

Η επίδραση της ουπαδασιτινίμης στη χυμική ανταπόκριση ύστερα από την χορήγηση ανοσοενισχυμένου ανασυνδυασμένου γλυκοπρωτεΐνης E εμβολίου έρπητα ζωστήρα αξιολογήθηκε σε 93 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό σταθερή αγωγή με ουπαδασιτινίμη 15 mg. Το 98% των ασθενών ελάμβαναν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη. Το 49% των ασθενών ελάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση οριζόμενη ως $\eta \geq 4$ -πλάσια αύξηση στη συγκέντρωση των επιπέδων τίτλου αντι-γλυκοπρωτεΐνης E από πριν τον εμβολιασμό την εβδομάδα 16 (4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με τη 2η δόση). Ο εμβολιασμός των ασθενών που έλαβαν αγωγή με ουπαδασιτινίμη 15 mg είχε ως αποτέλεσμα μια ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση στο 79/90 (88% [95% CI: 81.0, 94.5]) των ασθενών την εβδομάδα 16.

Η επίδραση της ουπαδασιτινίμης στην χυμική ανταπόκριση ύστερα από την χορήγηση αδρανοποιημένου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού συζευγμένου εμβολίου (13-δύναμου, προσροφημένου)

αξιολογήθηκε σε 111 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό σταθερή αγωγή με ουπαδασιτινίμη 15 mg (n=87) ή 30 mg (n=24). Το 97% των ασθενών (n=108) ελάμβαναν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση οριζόμενη ως η ≥ 2 -πλάσια αύξηση στην συγκέντρωση αντισωμάτων από την αρχική τιμή την εβδομάδα 4 σε τουλάχιστον 6 από τα 12 πνευμονιοκοκκικά αντιγόνα (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F και 23F). Τα αποτελέσματα κατά την εβδομάδα 4 κατέδειξαν μια ικανοποιητική χυμική ανταπόκριση στο 67,5% (95% CI: 57,4, 77,5) και 56,5% (95% CI: 36,3, 76,8) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως εκτιμήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία ικανοποιεί τα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2010 (βλ. Πίνακα 4). Οι ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή. Κατά την αρχική εκτίμηση απαιτούνταν παρουσία τουλάχιστον 6 ευαίσθητων και 6 διογκωμένων αρθρώσεων καθώς και στοιχεία συστηματικής φλεγμονής βάσει της αύξησης των επιπέδων της hsCRP. Τέσσερις μελέτες περιελάμβαναν φάσεις μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 5 έτη, και μία μελέτη (SELECT-COMPARE) περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 10 έτη.

Η κύρια ανάλυση για κάθε μία από αυτές τις μελέτες περιελάμβανε όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα, τα οποία έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση ουπαδασιτινίμης ή εικονικού φαρμάκου, ενώ για τα κατηγορικά καταληκτικά σημεία χρησιμοποιήθηκε υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων.

Μεταξύ των μελετών φάσης 3, η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε με την ουπαδασιτινίμη 15 mg QD ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με την ουπαδασιτινίμη 30 mg QD.

Πίνακας 4 Σύνοψη κλινικών δοκιμών

Όνομα μελέτης	Πληθυσμός (n)	Σκέλη θεραπείας	Βασικά μέτρα έκβασης
SELECT-EARLY	Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Ουπαδασιτινίμη 15 mg • Ουπαδασιτινίμη 30 mg • MTX <p>Μονοθεραπεία</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: κλινική ύφεση (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 24 • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) • ACR50 • Ακτινολογική εξέλιξη (mTSS) • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Ουπαδασιτινίμη 15 mg • Ουπαδασιτινίμη 30 mg • MTX <p>Μονοθεραπεία</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 14 • Κλινική ύφεση (DAS28-CRP) • ACR20 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Πρωινή δυσκαμψία

Όνομα μελέτης	Πληθυσμός (n)	Σκέλη θεραπείας	Βασικά μέτρα έκβασης
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^γ (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Ουπαδασιτινίμη 15 mg • Ουπαδασιτινίμη 30 mg • Εικονικό φάρμακο <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12 • Κλινική ύφεση (DAS28-CRP) • ACR20 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (CDAI) • Πρωινή δυσκαμψία • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^δ (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> • Ουπαδασιτινίμη 15 mg • Εικονικό φάρμακο • Αδαλιμουμάμη 40 mg <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: κλινική ύφεση (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12 • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) • ACR20 • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) έναντι της αδαλιμουμάμης • Ακτινογραφική εξέλιξη (mTSS) • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Χαμηλή ενεργότητα της νόσου (CDAI) • Πρωινή δυσκαμψία • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^ε (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Ουπαδασιτινίμη 15 mg • Ουπαδασιτινίμη 30 mg • Εικονικό φάρμακο <p>Υπό θεραπεία υποβάθρου με csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Κύριο καταληκτικό σημείο: χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP) στην εβδομάδα 12 • ACR20 • Σωματική λειτουργικότητα (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50) = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας $\geq 20\%$ (ή $\geq 50\%$) βελτίωση, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, DAS28 = Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, mTSS = τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, csDMARD = συμβατικό συνθετικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας - Δείκτης Αναπηρίας, SF-36 PCS = Συνολική Κλίμακα Σωματικής Υγείας του Σύντομου Εντύπου (36 Στοιχείων) Έρευνας Υγείας (SF-36), CDAI = Δείκτης Κλινικής Ενεργότητας της Νόσου, FACIT-F = Βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου - κοπώσεως, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, n = τυχαίοποιημένος αριθμός

^α Οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με MTX ή δεν έλαβαν περισσότερες από 3 εβδομαδιαίες δόσεις MTX

^β Οι ασθενείς σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη

Όνομα μελέτης	Πληθυσμός (n)	Σκέλη θεραπείας	Βασικά μέτρα έκβασης
^γ Ασθενείς, οι οποίοι σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στα csDMARDs. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση το πολύ σε ένα bDMARD ήταν κατάλληλοι (έως και το 20% του συνολικού αριθμού των ασθενών) εάν είχαν είτε περιορισμένη έκθεση (<3 μήνες) ή έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία με bDMARDs λόγω μη ανεκτικότητας			
^δ Ασθενείς, οι οποίοι σημείωσαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση το πολύ σε ένα bDMARD (εξαιρουμένης της αδαλιμουμάμπης) ήταν κατάλληλοι (έως και το 20% του συνολικού αριθμού των ασθενών της μελέτης) είτε εάν είχαν περιορισμένη έκθεση (<3 μήνες) ή έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία με bDMARDs λόγω μη ανεκτικότητας			
^ε Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα bDMARD			

Κλινική ανταπόκριση

Υφεση και χαμηλή ενεργότητα της νόσου

Σε όλες τις μελέτες, ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg πέτυχε χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28-CRP $\leq 3,2$) και κλινική ύφεση (DAS28-CRP $< 2,6$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μεθοτρεξάτη ή την αδαλιμουμάμπη (Πίνακας 5). Συγκριτικά με την αδαλιμουμάμπη, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά χαμηλής ενεργότητας της νόσου επετεύχθησαν στην εβδομάδα 12 στην SELECT-COMPARE. Συνολικά, τόσο τα ποσοστά χαμηλής ενεργότητας της νόσου όσο και κλινικής ύφεσης ήταν συνεπή μεταξύ των πληθυσμών ασθενών, με ή χωρίς μεθοτρεξάτη. Σε διάστημα 3 ετών, 297/651 (45,6%) και 111/327 (33,9%) ασθενείς παρέμειναν στην αρχικά τυχαιοποιημένη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg ή αδαλιμουμάμπη, αντίστοιχα, στην SELECT-COMPARE και 216/317 (68,1%) και 149/315 (47,3%) ασθενείς παρέμειναν στην αρχικά τυχαιοποιημένη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg ή μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, αντίστοιχα, στην SELECT-EARLY. Η χαμηλή ενεργότητα της νόσου και ύφεση διατηρήθηκαν για 3 έτη, μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανεμημένη θεραπεία τους.

Ανταπόκριση κατά ACR

Σε όλες τις μελέτες, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg πέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR20, ACR50, και ACR70 στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη MTX ή την αδαλιμουμάμπη (Πίνακας 5). Ο χρόνος έως την έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν ταχύς σε όλες τις μετρήσεις με σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται ήδη από την εβδομάδα 1 για την ανταπόκριση ACR20. Παρατηρήθηκαν ποσοστά διαρκούς ανταπόκρισης (με ή χωρίς MTX), με τις ανταποκρίσεις κατά ACR20/50/70 να διατηρούνται για 3 έτη μεταξύ των ασθενών οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανεμημένη θεραπεία τους.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με csDMARDs, οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες της ανταπόκρισης κατά ACR, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, των γενικών εκτιμήσεων ασθενούς και ιατρού, του δείκτη HAQ-DI, της εκτίμησης του πόνου και της hsCRP.

Πίνακας 5 Ανταπόκριση και ύφεση

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Εβδομάδα											
	LDA DAS28-CRP $\leq 3,2$ (% των ασθενών)										
12 ^a /14 ^b	28	53 ^c	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,η}	29	14	43 ^e

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
24 ^γ /26 ^δ	32	60 ^{στ}					18	55 ^{ζ,η}	39		
48	39	59 ^ζ						50 ^η	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% των ασθενών)											
12 ^α /14 ^β	14	36 ^ζ	8	28 ^ε	10	31 ^ε	6	29 ^{ε,η}	18	9	29 ^ζ
24 ^γ /26 ^δ	18	48 ^ε					9	41 ^{ζ,η}	27		
48	29	49 ^ζ						38 ^θ	28		
ACR20 (% των ασθενών)											
12 ^α /14 ^β	54	76 ^ζ	41	68 ^ε	36	64 ^ε	36	71 ^{ε,ι}	63	28	65 ^ε
24 ^γ /26 ^δ	59	79 ^ζ					36	67 ^{ζ,θ}	57		
48	57	74 ^ζ						65 ^θ	54		
ACR50 (% των ασθενών)											
12 ^α /14 ^β	28	52 ^ζ	15	42 ^ζ	15	38 ^ζ	15	45 ^{ζ,η}	29	12	34 ^ζ
24 ^γ /26 ^δ	33	60 ^ε					21	54 ^{ζ,η}	42		
48	43	63 ^ζ						49 ^θ	40		
ACR70 (% των ασθενών)											
12 ^α /14 ^β	14	32 ^ζ	3	23 ^ζ	6	21 ^ζ	5	25 ^{ζ,η}	13	7	12
24 ^γ /26 ^δ	18	44 ^ζ					10	35 ^{ζ,η}	23		
48	29	51 ^ζ						36 ^η	23		
CDAI ≤10 (% των ασθενών)											
12 ^α /14 ^β	30	46 ^ζ	25	35 ^λ	19	40 ^ε	16	40 ^{ε,η}	30	14	32 ^ζ
24 ^γ /26 ^δ	38	56 ^ζ					22	53 ^{ζ,η}	38		
48	43	60 ^ζ						47 ^η	34		

Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50 ή 70) = βελτίωση ≥20% (ή ≥50% ή ≥70%) σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA = αδαλιμουμάμπη, CDAI = Δείκτης Κλινικής Ενεργότητας της Νόσου, CR = Κλινική Ύφεση CRP = C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη, DAS28 = Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, LDA = Χαμηλή Ενεργότητα της Νόσου, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, SDAI = Απλοποιημένος Δείκτης Ενεργότητας της Νόσου, UPA= ουπαδασιτινίμη

^α SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^β SELECT-MONOTHERAPY
^γ SELECT-EARLY
^δ SELECT-COMPARE
^ε πολλαπλότητα ελέγχου p≤0,001 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης
^{στ} πολλαπλότητα ελέγχου p≤0,01 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης
^ζ ονομαστικό p≤0,001 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης
^η ονομαστικό p≤0,001 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι της αδαλιμουμάμπης
^θ ονομαστικό p≤0,01 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι της αδαλιμουμάμπης
^ι ονομαστικό p≤0,05 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι της αδαλιμουμάμπης
^κ ονομαστικό p≤0,01 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης
^λ ονομαστικό p<0,05 για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι της μεθοτρεξάτης

Σημείωση: Τα δεδομένα 48 εβδομάδων προέκυψαν από την ανάλυση του Σετ Πλήρους Ανάλυσης (FAS) της τυχαιοποιημένης ομάδας χρησιμοποιώντας τον Υπολογισμό Μη Αποκρινόμενων

Ακτινολογική ανταπόκριση

Η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος στις εβδομάδες 24/26 και στην εβδομάδα 48 στις μελέτες SELECT-EARLY και SELECT-COMPARE.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη στη μελέτη SELECT-COMPARE και ως μονοθεραπεία συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη στη μελέτη SELECT-

EARLY (Πίνακας 6). Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος βρίσκονταν σε συμφωνία με τις συνολικές βαθμολογίες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη (μεταβολή ≤ 0 στη βαθμολογία mTSS) ήταν σημαντικά υψηλότερο με την ουπαδασιτινίμη 15 mg και στις δύο μελέτες. Η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 96 και στις δύο μελέτες για τους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανομημένη θεραπεία τους με ουπαδασιτινίμη 15 mg (με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα από 327 ασθενείς στην SELECT-COMPARE και 238 ασθενείς στην SELECT-EARLY).

Πίνακας 6 Ακτινογραφικές μεταβολές

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση					
Εβδομάδα 24 ^β /26 ^γ	0,7	0,1 ^{στ}	0,9	0,2 ^ς	0,1
Εβδομάδα 48	1,0	0,03 ^ε	1,7	0,3 ^ε	0,4
Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη^δ					
Εβδομάδα 24 ^β /26 ^γ	77,7	87,5 ^{στ}	76,0	83,5 ^{στ}	86,8
Εβδομάδα 48	74,3	89,9 ^ε	74,1	86,4 ^ε	87,9
Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμη, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= ουπαδασιτινίμη					
^a Όλα τα δεδομένα εικονικού φαρμάκου στην εβδομάδα 48 προέκυψαν χρησιμοποιώντας γραμμική αναγωγή					
^β SELECT-EARLY					
^γ SELECT-COMPARE					
^δ η απουσία εξέλιξης ορίζεται ως μεταβολή ≤ 0 στη βαθμολογία mTSS					
^ε ονομαστικό $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					
^{στ} πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					
^ς πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης					

Ανταπόκριση στη σωματική λειτουργία και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με csDMARDs, οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία συγκριτικά με όλους τους παράγοντες σύγκρισης, όπως μετρήθηκε μέσω του δείκτη HAQ-DI (βλ. Πίνακα 7). Η βελτίωση στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε για 3 έτη για τους ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν στην αρχικά κατανομημένη θεραπεία τους με ουπαδασιτινίμη 15 mg με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα της SELECT-COMPARE και της SELECT-EARLY.

Πίνακας 7 Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον δείκτη HAQ-DI^{a,β}

Μελέτη	SELECT EARLY Πρωτοθεραπευόμενοι με MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
Ομάδα θεραπείας	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163

Αρχική βαθμολογία, μέσος όρος	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Εβδομάδα 12 ^γ /14 ^δ	-0,5	-0,8 ^η	-0,3	-0,7 ^ζ	-0,3	-0,6 ^ς	-0,3	-0,6 ^{ς,θ}	-0,5	-0,2	-0,4 ^ς
Εβδομάδα 24 ^ε /26 ^{στ}	-0,6	-0,9 ^ς					-0,3	-0,7 ^{η,θ}	-0,6		

Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της Υγείας - Δείκτης Αναπηρίας, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MTX = μεθοτρεξάτη, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= ουπαδασιτινίμπη

^α Τα δεδομένα εμφανίζονται ως μέσος όρος

^β Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας 0=βέλτιστη, 3=χειρότερη, 20 ερωτήσεις, 8 κατηγορίες: ένδυση και περιποίηση, έγερση, κατανάλωση τροφής, βάδιση, υγιεινή, δυνατότητα λαβής αντικειμένων και δραστηριότητες.

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

^δ SELECT-MONOTHERAPY

^ε SELECT-EARLY

^{στ} SELECT-COMPARE

^ς πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης

^η ονομαστικό $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου ή της μεθοτρεξάτης

^θ ονομαστικό $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι της αδαλιμουμάμπης

Στις μελέτες SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, και SELECT-COMPARE, η θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη 15 mg οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη μέση διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τη μεθοτρεξάτη.

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην αναφερόμενη από τον ασθενή ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε από τη Συνοπτική Κλίμακα Σωματικής Υγείας του Σύντομου Εντύπου Έρευνας Υγείας (36 στοιχείων) (SF-36) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και τη μεθοτρεξάτη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμπη ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην κόπωση, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμπης 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης της ψωριασικής αρθρίτιδας (CASPAR), τουλάχιστον 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και τουλάχιστον 3 διογκωμένες αρθρώσεις, καθώς και ενεργό ψωρίαση κατά πλάκας ή ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας. Και για τις δύο μελέτες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 12.

Η SELECT-PsA 1 ήταν μια δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 1.705 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD. Κατά την αρχική εκτίμηση, 1.393 (82%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD, 1.084 (64%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα μόνο MTX, ενώ 311 (18%) ασθενείς ήταν υπό μονοθεραπεία. Οι ασθενείς λάμβαναν ουπαδασιτινίμπη 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως, αδαλιμουμάμπη, ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε ουπαδασιτινίμπη 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με τυφλοποιημένο τρόπο. Η SELECT-PsA 1 περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 5 έτη.

Η SELECT-PsA 2 ήταν μια δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 642 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα βιολογικό DMARD. Κατά την αρχική εκτίμηση, 296 (46%) ασθενείς

λάμβαναν ταυτόχρονα τουλάχιστον ένα μη βιολογικό DMARD, 222 (35%) ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα μόνο MTX, ενώ 345 (54%) ασθενείς ήταν υπό μονοθεραπεία. Οι ασθενείς λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως, ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως με τυφλοποιημένο τρόπο. Η SELECT-PsA 2 περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 3 έτη.

Κλινική ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, ένα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 12 (Πίνακας 8). Το χρονικό διάστημα έως την έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν σύντομο σε όλες τις μετρήσεις, με σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται ήδη από την εβδομάδα 2 για την ανταπόκριση ACR20.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg επέφερε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες της ανταπόκρισης κατά ACR, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών ευαίσθητων/επώδυνων και διογκωμένων αρθρώσεων, των γενικών εκτιμήσεων ασθενούς και ιατρού, του δείκτη HAQ-DI, της εκτίμησης του πόνου και της hsCRP συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στη SELECT-PsA 1, για την ουπαδασιτινίμη 15 mg επιτεύχθηκε μη-κατωτερότητα έναντι της αδαλιμουμάμπης στο ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης ACR20 την εβδομάδα 12 ωστόσο, δεν υπήρχε η δυνατότητα απόδειξης της ανωτερότητας έναντι της αδαλιμουμάμπης.

Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκαν σύμφωνες ανταποκρίσεις υπό μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για τα πρωτεύοντα και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Η αποτελεσματικότητα της ουπαδασιτινίμης 15 mg αποδείχθηκε ανεξάρτητα από τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου του αρχικού BMI, της αρχικής hsCRP και του αριθμού προηγούμενων μη βιολογικών DMARDs (≤ 1 ή >1).

Πίνακας 8 Κλινική ανταπόκριση στις SELECT-PsA 1 και SELECT-PsA 2

Μελέτη	SELECT-PsA 1 μη βιολογικό DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % ασθενών (95% CI)					
Εβδομάδα 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^{στ}	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Διαφορά από εικονικό φάρμακο (95% CI)	35 (28, 41) ^{δ,ε}		-	33 (24, 42) ^{δ,ε}	
Εβδομάδα 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Εβδομάδα 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % ασθενών (95% CI)					
Εβδομάδα 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Εβδομάδα 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Εβδομάδα 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % ασθενών (95% CI)					
Εβδομάδα 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Εβδομάδα 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Εβδομάδα 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)

Μελέτη	SELECT-PsA 1 μη βιολογικό DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
MDA, % ασθενών (95% CI)					
Εβδομάδα 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Εβδομάδα 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^ε	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^ε
Εβδομάδα 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Υποχώρηση ενθεσίτιδας (LEI=0), % ασθενών (95% CI)^α					
Εβδομάδα 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Εβδομάδα 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^ε	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Εβδομάδα 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Υποχώρηση δακτυλίτιδας (LDI=0), % ασθενών (95% CI)^β					
Εβδομάδα 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Εβδομάδα 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Εβδομάδα 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % ασθενών (95% CI)^γ					
Εβδομάδα 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^ε	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^ε
Εβδομάδα 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Εβδομάδα 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % ασθενών (95% CI)^γ					
Εβδομάδα 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Εβδομάδα 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Εβδομάδα 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Συντομογραφίες: ACR20 (ή 50 ή 70) = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας $\geq 20\%$ (ή $\geq 50\%$ ή $\geq 70\%$) βελτίωση, ADA = αδαλιμουμάμπη, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο, IR = ανεπαρκώς ανταποκριθείς, MDA = ελάχιστη ενεργότητα της νόσου, PASI75 (ή 90) = $\geq 75\%$ (ή $\geq 90\%$) βελτίωση στον Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= ουπαδασιτινίμπη</p> <p>Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν την τυχαιοποιημένη θεραπεία ή στους οποίους υπήρχαν ελλιπή δεδομένα κατά την εβδομάδα αξιολόγησης καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες στις αναλύσεις. Για την MDA, την υποχώρηση ενθεσίτιδας και την υποχώρηση δακτυλίτιδας την εβδομάδα 24/56, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης την εβδομάδα 16 καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες στις αναλύσεις.</p> <p>^α Σε ασθενείς με ενθεσίτιδα κατά την αρχική εκτίμηση (n=241, 270 και 265, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=144 και 133, αντίστοιχα για την SELECT-PsA 2)</p> <p>^β Σε ασθενείς με δακτυλίτιδα κατά την αρχική εκτίμηση (n=126, 136 και 127, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=64 και 55, αντίστοιχα για την SELECT-PsA 2)</p> <p>^γ Σε ασθενείς με ψωρίαση $\geq 3\%$ BSA κατά την αρχική εκτίμηση (n=211, 214 και 211, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 1 και n=131 και 130, αντίστοιχα, για την SELECT-PsA 2)</p> <p>^δ πρωτεύον καταληκτικό σημείο</p> <p>^ε πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου</p> <p>^{στ} πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι της αδαλιμουμάμπης (έλεγχος μη κατωτερότητας)</p>					

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη SELECT-PsA 1, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως η μεταβολή στην τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, η βαθμολογία διάβρωσης και η βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος στην εβδομάδα 24.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24 (Πίνακας 9). Οι βαθμολογίες διάβρωσης και στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος βρίσκονταν σε συμφωνία με τις συνολικές βαθμολογίες. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη (μεταβολή $\leq 0,5$ στη βαθμολογία mTSS) ήταν υψηλότερο με την ουπαδασιτινίμη 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24.

Πίνακας 9 Ακτινογραφικές μεταβολές στη SELECT-PsA 1

Ομάδα θεραπείας	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση (95% CI)			
Εβδομάδα 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^γ	0,01 (-0,11, 0,13)
Εβδομάδα 56 ^α	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη^β, % (95% CI)			
Εβδομάδα 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Εβδομάδα 56 ^α	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= ουπαδασιτινίμη			
^α Όλα τα δεδομένα εικονικού φαρμάκου στην εβδομάδα 56 προέκυψαν χρησιμοποιώντας γραμμική αναγωγή			
^β Η απουσία εξέλιξης ορίζεται ως μεταβολή $\leq 0,5$ στη βαθμολογία mTSS			
^γ πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου			

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Στη SELECT-PsA 1, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, όπως αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη HAQ-DI την εβδομάδα 12 [-0,42 (95% CI: -0,47, -0,37)] έναντι του εικονικού φαρμάκου [-0,14 (95% CI: -0,18, -0,09)]. Η βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αδαλιμουμάμπη ήταν -0,34 (95% CI: -0,38, -0,29). Στη SELECT-PsA 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στον δείκτη HAQ-DI σε σχέση με την αρχική εκτίμηση την εβδομάδα 12 [-0,30 (95% CI: -0,37, -0,24)] έναντι του εικονικού φαρμάκου [-0,10 (95% CI: -0,16, -0,03)]. Η βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με χρήση του SF-36v2. Και στις δύο μελέτες, στους ασθενείς που λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 15 mg καταγράφηκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη συνοπτική βαθμολογία σωματικής υγείας σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 12. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Οι ασθενείς που έλαβαν ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κόπωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου Κόπωσης (FACIT-F), την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Κατά την αρχική εκτίμηση, ψωριασική σπονδυλίτιδα αναφέρθηκε σε 31% και 34% των ασθενών στη μελέτη SELECT-PsA 1 και SELECT-PsA 2, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ψωριασική σπονδυλίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν βελτιώσεις στις βαθμολογίες του Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις από την αρχική εκτίμηση διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 56 και στις δύο μελέτες.

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή άνω με ενεργό μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα. Η μελέτη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε 314 ασθενείς με ενεργό μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (που ορίζονται ως > του ανώτατου φυσιολογικού ορίου) ή/και την ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), και να μην έχουν οριστικές ακτινογραφικές ενδείξεις δομικής βλάβης στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται από μια βαθμολογία στον Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) ≥ 4 και μια συνολική βαθμολογία οσφυαλγίας βάσει εκτίμησης του ασθενούς ≥ 4 , σύμφωνα με μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS) εύρους 0 – 10 στις επισκέψεις Διαλογής και Αρχικής εκτίμησης. Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας για 9,1 έτη κατά μέσο όρο και 29,1% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Το 32,9% των ασθενών είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασε δυσανεξία στη θεραπεία με bDMARD. Οι ασθενείς έλαβαν ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαίοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14. Η μελέτη περιελάμβανε φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 2 έτη. Έως τώρα, είναι διαθέσιμα και παρουσιάζονται μόνο δεδομένα αποτελεσματικότητας έως και την εβδομάδα 14.

Κλινική ανταπόκριση

Στη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14 (Πίνακας 10). Παρατηρήθηκε αριθμητική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε όλα τα χρονικά σημεία από την εβδομάδα 2 έως την εβδομάδα 14.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες ASAS (συνολική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή, συνολική αξιολόγηση οσφυαλγίας, φλεγμονή και λειτουργικότητα) και σε άλλες μετρήσεις της ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της hsCRP, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την εβδομάδα 14.

Η αποτελεσματικότητα της ουπαδασιτινίμης 15 mg αποδείχθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων του φύλου, του αρχικού BMI, της διάρκειας των συμπτωμάτων της μη

ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας, της αρχικής hsCRP, της ιερολαγονίτιδας στην MRI και την προηγούμενης χρήσης bDMARD.

Πίνακας 10. Κλινική ανταπόκριση στη SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Ομάδα θεραπείας	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % ασθενών (95% CI)^a		
Εβδομάδα 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	22,2 (12,1, 32,3) ^β	
ASAS20, % ασθενών (95% CI)^a		
Εβδομάδα 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) ^β
Μερική ύφεση βάσει ASAS, % ασθενών (95% CI)		
Εβδομάδα 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) ^γ
BASDAI 50, % ασθενών (95% CI)		
Εβδομάδα 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) ^β
Μεταβολή στο ASDAS-CRP σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI)		
Εβδομάδα 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) ^β
Μη ενεργός νόσος βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)		
Εβδομάδα 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) ^γ
Χαμηλή ενεργότητα της νόσου βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)		
Εβδομάδα 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) ^β

Συντομογραφίες: ASAS20 (ή ASAS40) = βελτίωση $\geq 20\%$ (ή $\geq 40\%$) στα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας, ASDAS-CRP = Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας-C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, PBO = εικονικό φάρμακο, UPA= ουπαδασιτινίμη

^a Η ανταπόκριση βάσει ASAS20 (ASAS40) ορίζεται ως η βελτίωση $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) και η απόλυτη βελτίωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ≥ 1 (≥ 2) μονάδας(ων) (σε εύρος 0 έως 10) σε ≥ 3 στους 4 τομείς (Συνολική εκτίμηση ασθενούς, συνολική οσφυαλγία, λειτουργικότητα και φλεγμονή) και καμία επιδείνωση στον πιθανό τομέα που απομένει (που ορίζεται ως επιδείνωση $\geq 20\%$ και ≥ 1 μονάδα για το ASAS20, ή επιδείνωση >0 μονάδες για το ASAS40).

^β πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου

^γ πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου

Για τα δυαδικά καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα βασίζονται σε ανάλυση καταλογισμού μη ανταποκριθέντων σε συνδυασμό με πολλαπλό καταλογισμό. Για τα συνεχή καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα βασίζονται στη μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική εκτίμηση, με χρήση μοντέλων μικτών επιπτώσεων για ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως αξιολογήθηκε από τον δείκτη BASFI την εβδομάδα 14.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη συνολική οσφυαλγία και στη νυκτερινή οσφυαλγία έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και στη συνολική υγεία, όπως μετρήθηκαν από τους δείκτες ASQoL και ASAS Health Index, αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Αντικειμενική μέτρηση της φλεγμονής

Τα σημεία φλεγμονής αξιολογήθηκαν μέσω MRI και εκφράστηκαν ως η μεταβολή στη βαθμολογία της Καναδικής Ερευνητικής Κοινοπραξίας για τη Σπονδυλοαρθρίτιδα (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση για τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Την εβδομάδα 14, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των σημείων φλεγμονής στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αζονική σπονδυλοαρθρίτιδα)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης 15 mg χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα βάσει του Δείκτη Ενεργότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) ≥ 4 και τη συνολική βαθμολογία οσφυαλγίας βάσει εκτίμησης του ασθενούς ≥ 4 . Και οι δύο μελέτες περιελάμβαναν φάση μακροχρόνιας επέκτασης για έως και 2 έτη.

Η SELECT-AXIS 1 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 14 εβδομάδων σε 187 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ, ή δυσανεξία σε ή αντένδειξη για ΜΣΑΦ και οι οποίοι δεν είχαν προηγούμενη έκθεση σε βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο. Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας για 14,4 έτη κατά μέσο όρο και 16% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Οι ασθενείς λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 14, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14.

Η SELECT-AXIS 2 (AS) ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 14 εβδομάδων σε 420 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα με προηγούμενη έκθεση σε bDMARD (το 77,4% είχε απουσία αποτελεσματικότητας είτε σε έναν αναστολέα του TNF είτε σε αναστολέα της ιντερλευκίνης-17 (IL-17i), το 30,2% παρουσίασε δυσανεξία, το 12,9% είχε προηγούμενη έκθεση αλλά όχι απουσία αποτελεσματικότητας σε δύο bDMARD). Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας για 12,8 έτη κατά μέσο όρο και περίπου 31% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με csDMARD. Οι ασθενείς έλαβαν ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Την εβδομάδα 14, όλοι οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε ουπαδασιτινίμη 15 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίτευξη ανταπόκρισης 40% βάσει των κριτηρίων της Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης της Σπονδυλοαρθρίτιδας (ASAS40) την εβδομάδα 14.

Κλινική ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14 (Πίνακας 11). Παρατηρήθηκε αριθμητική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας από την εβδομάδα 2 στη SELECT-AXIS 1 και την εβδομάδα 4 στη SELECT-AXIS 2 (AS) για την ASAS40.

Η θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg οδήγησε σε βελτιώσεις σε μεμονωμένες συνιστώσες ASAS (συνολική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή, συνολική αξιολόγηση οσφυαλγίας, φλεγμονή και λειτουργικότητα) και σε άλλες μετρήσεις της ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της hsCRP, την εβδομάδα 14 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η αποτελεσματικότητα της ουπαδασιτινίμπης 15 mg αποδείχθηκε ανεξάρτητα από τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν συμπεριλαμβανομένου του φύλου, του αρχικού BMI, της διάρκειας των συμπτωμάτων αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αρχικής hsCRP και της προηγούμενης χρήσης bDMARD.

Πίνακας 11 Κλινική ανταπόκριση

Μελέτη	SELECT-AXIS 1 Πρωτοθεραπευόμενοι με bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % ασθενών (95% CI)^{α,β}				
Εβδομάδα 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0, 23,4)	44,5 (37,8, 51,3)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	26,1 (12,6, 39,5) ^γ		26,4 (17,9, 34,9) ^γ	
ASAS20, % ασθενών (95% CI)^α				
Εβδομάδα 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^ε	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8) ^γ
Μερική ύφεση βάσει ASAS, % ασθενών (95% CI)				
Εβδομάδα 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^γ	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) ^γ
BASDAI 50, % ασθενών (95% CI)				
Εβδομάδα 14	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^δ	16,7 (11,7, 21,8)	43,1 (36,4, 49,8) ^γ
Μεταβολή στο ASDAS-CRP σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI)				
Εβδομάδα 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^γ	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) ^γ
Μη ενεργός νόσος βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)				
Εβδομάδα 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^ε	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) ^γ
Χαμηλή ενεργότητα της νόσου βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)				
Εβδομάδα 14	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^{στ}	10,1 (6,0, 14,2)	44,1 (37,4, 50,8) ^γ
Μείζων βελτίωση βάσει ASDAS, % ασθενών (95% CI)				
Εβδομάδα 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^ε	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) ^ε
^α Η ανταπόκριση βάσει ASAS20 (ASAS40) ορίζεται ως η βελτίωση $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) και η απόλυτη βελτίωση σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ≥ 1 (≥ 2) μονάδας(ων) (σε εύρος 0 έως 10) σε ≥ 3 στους 4 τομείς (Συνολική εκτίμηση ασθενούς, συνολική οσφυαλγία, λειτουργικότητα και φλεγμονή) και καμία επιδείνωση στον πιθανό τομέα που απομένει (που ορίζεται ως επιδείνωση $\geq 20\%$ και ≥ 1 μονάδα για το ASAS20, ή επιδείνωση >0 μονάδες για το ASAS40). ^β πρωτεύον καταληκτικό σημείο ^γ πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,001$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου ^δ πολλαπλότητα ελέγχου $p \leq 0,01$ για τη σύγκριση της ουπαδασιτινίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου ^ε σύγκριση χωρίς πολλαπλότητα ελέγχου ^{στ} post-hoc ανάλυση για τη SELECT-AXIS 1, χωρίς πολλαπλότητα ελέγχου Για τα δυαδικά καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα της εβδομάδας 14 βασίζονται σε ανάλυση καταλογισμού μη ανταποκριθέντων (SELECT-AXIS 1) και σε ανάλυση καταλογισμού μη ανταποκριθέντων σε συνδυασμό με πολλαπλό καταλογισμό (SELECT-AXIS 2 [AS]). Για τα συνεχή καταληκτικά σημεία, τα αποτελέσματα της εβδομάδας 14 βασίζονται στη μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική εκτίμηση, με χρήση μικτών μοντέλων για ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.				

Στη SELECT-AXIS 1, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών, όπως αξιολογήθηκε από τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας και σχετιζόμενες με την υγεία εκβάσεις

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας σε σχέση με την αρχική εκτίμηση έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως αξιολογήθηκε από τον Λειτουργικό Δείκτη Bath για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) την εβδομάδα 14. Στη SELECT-AXIS 1, η βελτίωση στον δείκτη BASFI διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών.

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη συνολική οσφυαλγία και στη νυκτερινή οσφυαλγία έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και στη συνολική υγεία, όπως μετρήθηκαν από τους δείκτες ASQoL και ASAS Health Index, αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 14.

Ενθεσίτιδα

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ενθεσίτιδα (n=310) που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην ενθεσίτιδα έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή στη Βαθμολογία Maastricht της Ενθεσίτιδας στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES) σε σχέση με την αρχική εκτίμηση την εβδομάδα 14.

Κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης

Στη SELECT-AXIS 2 (AS), οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή στον Δείκτη Μετρολογίας Bath για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) την εβδομάδα 14.

Αντικειμενική μέτρηση της φλεγμονής

Τα σημεία φλεγμονής αξιολογήθηκαν μέσω MRI και εκφράστηκαν ως η μεταβολή στη βαθμολογία SPARCC σε σχέση με την αρχική εκτίμηση για τη σπονδυλική στήλη. Και στις δύο μελέτες, την εβδομάδα 14, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των σημείων φλεγμονής στη σπονδυλική στήλη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στη SELECT-AXIS 1, η βελτίωση στη φλεγμονή, όπως αξιολογήθηκε από την MRI, διατηρήθηκε για διάρκεια 2 ετών.

Ατοπική δερματίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες Φάσης 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 και AD UP) σε συνολικά 2.584 ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και άνω). Η ουπαδασιτινίμη αξιολογήθηκε σε 344 εφήβους και 2.240 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τοπική(ές) φαρμακευτική(ές) αγωγή(ές). Κατά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν όλα τα ακόλουθα: βαθμολογία συνολικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (Investigator's Global Assessment, IGA) (vIGA-AD) ≥ 3 στη συνολική αξιολόγηση της ΑΔ (ερύθημα, σκληρία/βλατίδες και εξίδρωση/εφελκίδωση) σε αυξανόμενη κλίμακα βαρύτητας από 0 έως 4, βαθμολογία δείκτη έκτασης και βαρύτητας εκζέματος (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 (σύνθετη βαθμολογία που αξιολογεί την έκταση και τη βαρύτητα του ερυθήματος, οίδημα/βλατίδες, εκδορές και λειχηνοποίηση σε 4 διαφορετικές περιοχές του σώματος), ελάχιστη προσβολή της επιφάνειας του σώματος (BSA) $\geq 10\%$ και εβδομαδιαίος μέσος όρος στην αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (Numerical Rating Scale, NRS) χειρότερου κνησμού ≥ 4 .

Και στις τρεις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν ουπαδασιτινίμη άπαξ ημερησίως σε δόσεις των 15 mg, 30 mg ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Στη μελέτη AD UP, οι ασθενείς έλαβαν επίσης συγχορηγούμενα τοπικά κορτικοστεροειδή (TCS). Μετά την ολοκλήρωση της διπλά τυφλής περιόδου, οι ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ουπαδασιτινίμη θα συνέχιζαν να λαμβάνουν την ίδια δόση έως την εβδομάδα 260. Οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg έως την εβδομάδα 260.

Χαρακτηριστικά αρχικής εκτίμησης

Στις μελέτες μονοθεραπείας (MEASURE UP 1 και 2), το 50,0% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 3 (μέτρια) στην κλίμακα vIGA-AD και το 50,0% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 4 (σοβαρή) στην κλίμακα vIGA-AD. Η μέση βαθμολογία αρχικής εκτίμησης EASI ήταν 29,3 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος μέσης αρχικής εκτίμησης στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού ήταν 7,3. Στη μελέτη με συγχορηγούμενα TCS (AD UP), το 47,1% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 3 (μέτρια) στην κλίμακα vIGA-AD και το 52,9% των ασθενών είχε βαθμολογία αρχικής εκτίμησης 4 (σοβαρή) στην κλίμακα vIGA-AD. Η μέση βαθμολογία αρχικής εκτίμησης EASI ήταν 29,7 και ο εβδομαδιαίος μέσος όρος μέσης αρχικής εκτίμησης στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού ήταν 7,2.

Κλινική ανταπόκριση

Μελέτες μονοθεραπείας (MEASURE UP 1 ΚΑΙ MEASURE UP 2) και συγχορηγούμενων TCS (AD UP)

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg πέτυχαν vIGA-AD 0 ή 1, EASI 75 ή βελτίωση ≥ 4 βαθμών στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 16. Επιτεύχθηκε επίσης ταχεία βελτίωση της κάθαρσης του δέρματος και του κνησμού (βλ. Πίνακα 12).

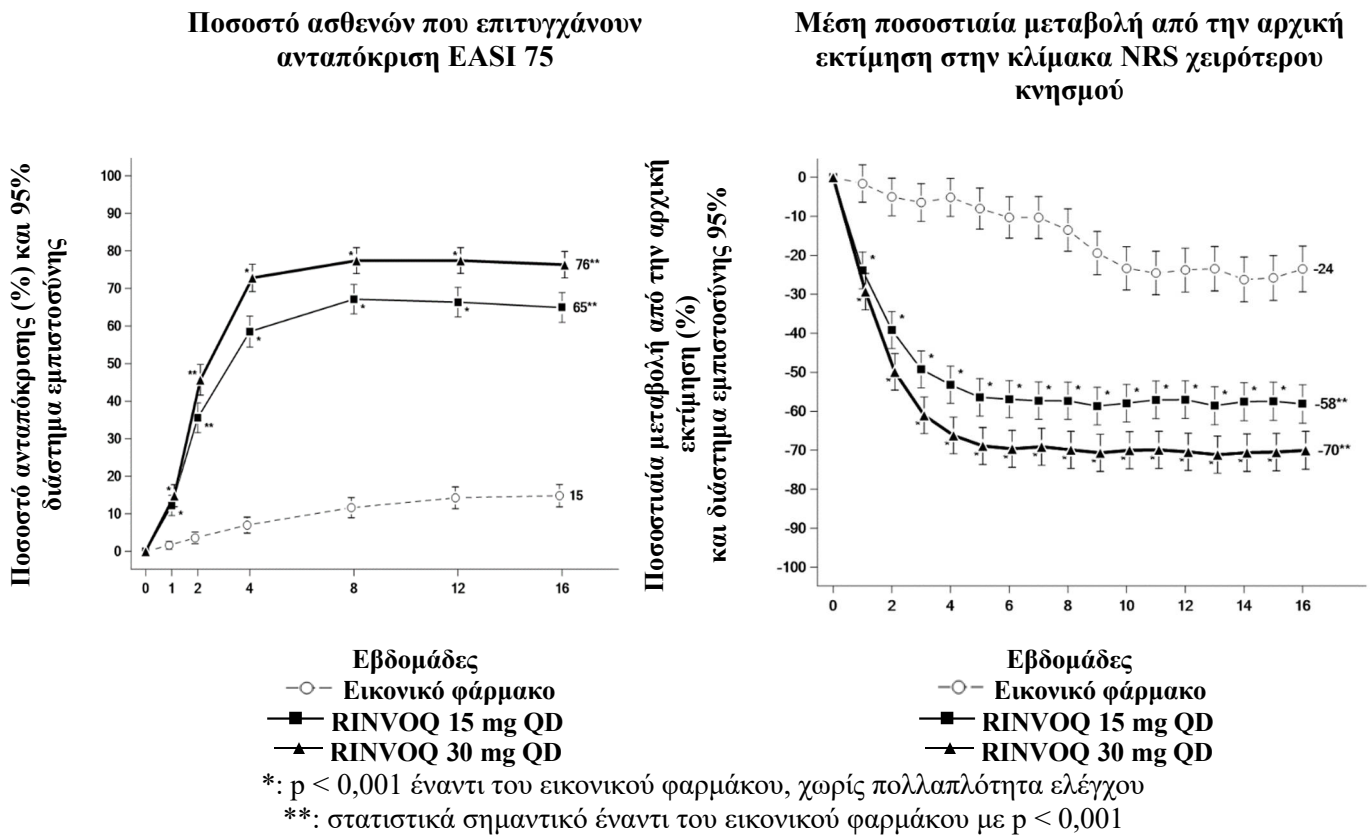
Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση EASI 75, καθώς και η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού, αντίστοιχα, μέχρι την εβδομάδα 16 για τις μελέτες MEASURE UP 1 και 2.

Πίνακας 12 Στοιχεία αποτελεσματικότητας της ουπαδασιτινίμης

Μελέτη	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
Ομάδα θεραπείας									
Αριθμός ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Καταληκτικά σημεία εβδομάδας 16, % ανταποκριθέντων (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{α,β} (συν-πρωτεύον)	8 (5,12)	48 ^δ (42,54)	62 ^δ (56,68)	5 (2,7)	39 ^δ (33,45)	52 ^δ (46,58)	11 (7,14)	40 ^δ (34,45)	59 ^δ (53,64)
EASI 75 ^α (συν-πρωτεύον)	16 (12,21)	70 ^δ (64,75)	80 ^δ (75,84)	13 (9,17)	60 ^δ (54,66)	73 ^δ (68,78)	26 (21,31)	65 ^δ (59,70)	77 ^δ (72,82)
EASI 90 ^α	8 (5,11)	53 ^δ (47,59)	66 ^δ (60,71)	5 (3,8)	42 ^δ (37,48)	58 ^δ (53,64)	13 (9,17)	43 ^δ (37,48)	63 ^δ (58,69)
EASI 100 ^α	2 (0,3)	17 ^δ (12,21)	27 ^δ (22,32)	1 (0,2)	14 ^δ (10,18)	19 ^δ (14,23)	1 (0,3)	12 ^ε (8,16)	23 ^δ (18,27)

NRS χειρότερου κνησμού ^γ (βελτίωση ≥ 4 βαθμών)	12 (8,16)	52 ^δ (46,58)	60 ^δ (54,66)	9 (6,13)	42 ^δ (36,48)	60 ^δ (54,65)	15 (11,19)	52 ^δ (46,58)	64 ^δ (58,69)
Καταληκτικά σημεία πρώιμης έναρξης, % ανταποκριθέντων (95% CI)									
EASI 75 ^α (Εβδομάδα 2)	4 (1,6)	38 ^δ (32,44)	47 ^δ (42,53)	4 (1,6)	33 ^δ (27,39)	44 ^δ (38,50)	7 (4,10)	31 ^δ (26,36)	44 ^δ (38,50)
NRS χειρότερου κνησμού (βελτίωση ≥ 4 βαθμών την εβδομάδα 1) ^{γ,στ}	0 (0,1)	15 ^δ (11,19)	20 ^δ (15,24)	1 (0,2)	7 ^δ (4,11)	16 ^δ (11,20)	3 (1,5)	12 ^δ (8,16)	19 ^δ (15,24)
<p>Συντομογραφίες: UPA= ουπαδασιτινίμη (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες για τα EASI 75 και vIGA-AD 0/1 την εβδομάδα 16 εξαιτίας της χορήγησης θεραπείας διάσωσης στις ομάδες εικονικού φαρμάκου, ουπαδασιτινίμης 15 mg και ουπαδασιτινίμης 30 mg, αντίστοιχα, ήταν 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) στην MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) στην MEASURE UP 2, και 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) στην AD UP.</p> <p>^α Βάσει του αριθμού των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν ^β Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ο ασθενής με vIGA-AD 0 ή 1 («καθαρός» ή «σχεδόν καθαρός») με μείωση ≥ 2 βαθμών σε μια ιεραρχική κλίμακα μέτρησης 0-4 ^γ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με NRS χειρότερου κνησμού ≥ 4 κατά την αρχική εκτίμηση) ^δ Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με $p < 0,001$ ^ε $p < 0,001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου, χωρίς έλεγχο πολλαπλότητας ^{στ} Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη μετά από 1 ημέρα από την έναρξη της χορήγησης ουπαδασιτινίμης 30 mg και 2 ημέρες μετά την έναρξη της χορήγησης ουπαδασιτινίμης 15 mg στις μελέτες MEASURE UP 1 και 2</p>									

Εικόνα 1 Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση EASI 75 και μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην κλίμακα NRS χειρότερου κνησμού στις μελέτες MEASURE UP 1 και MEASURE UP 2



Τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής στις υποομάδες (βάρος, ηλικία, φύλο, φυλή και προηγούμενη συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Τα αποτελέσματα την εβδομάδα 16 συνέχισαν να διατηρούνται έως την εβδομάδα 52 στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg ή 30 mg.

Ποιότητα ζωής/εκβάσεις βάσει αναφορών ασθενών

Πίνακας 13 Αποτελέσματα των εκβάσεων βάσει αναφορών ασθενών της ουπαδασιτινίμης την εβδομάδα 16

Μελέτη	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Ομάδα θεραπείας						
Αριθμός ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν	281	281	285	278	276	282
% ανταποκριθέντων (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain (βελτίωση ≥ 4 βαθμών) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)

Μελέτη	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
ADerm-IS Sleep (βελτίωση ≥ 12 βαθμών) ^{α,β}	13 (9,18)	55 ^ε (48,62)	66 ^ε (60,72)	12 (8,17)	50 ^ε (44,57)	62 ^ε (56,69)
DLQI 0/1 ^γ	4 (2,7)	30 ^ε (25,36)	41 ^ε (35,47)	5 (2,7)	24 ^ε (19,29)	38 ^ε (32,44)
HADS Anxiety <8 και HADS Depression < 8 ^δ	14 (8,20)	46 ^ε (37,54)	49 ^ε (41,57)	11 (6,17)	46 ^ε (38,54)	56% ^ε (48,64)

Συντομογραφίες: UPA= ουπαδασιτινίμη (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο, DLQI = Δερματολογικός δείκτης ποιότητας ζωής (Dermatology Life Quality Index). HADS = Κλίμακα νοσοκομειακού άγχους και κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες

Οι καθορισμένες οριακές τιμές αντιστοιχούν στην ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (minimal clinically important difference, MCID) και χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης.

^α Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία αξιολόγησης > MCID κατά την αρχική εκτίμηση).

^β Η κλίμακα ADerm-IS Sleep (βαρύτητα συμπτωμάτων ΑΔ κατά τον ύπνο) αξιολογεί τη δυσκολία στην αρχή του ύπνου, τις επιπτώσεις στον ύπνο και το ξύπνημα τη νύχτα λόγω ΑΔ.

^γ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με DLQI > 1 κατά την αρχική εκτίμηση).

^δ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με βαθμολογία αξιολόγησης HADS Anxiety ≥ 8 ή HADS Depression ≥ 8 κατά την αρχική εκτίμηση)

^ε Στατιστικά σημαντικό έναντι του εικονικού φαρμάκου με $p < 0,001$

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης αξιολογήθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες Φάσης 3: δύο μελέτες επιβεβαιωτικής επανάληψης κατά τη φάση επαγωγής, την UC-1 (U-ACHIEVE Induction) και την UC-2 (U-ACCOMPLISH), και μία μελέτη κατά τη φάση συντήρησης, την UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Η ενεργότητα της νόσου βασίστηκε στην προσαρμοσμένη βαθμολογία Mayo (aMS, σύστημα αξιολόγησης Mayo εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιο σοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης κεντρικού ελέγχου (ES).

Μελέτες επαγωγής (UC-1 και UC-2)

Στις μελέτες UC-1 και UC-2, 988 ασθενείς (473 και 515 ασθενείς, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν σε ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες με αναλογία κατανομής θεραπείας 2:1 και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας. Όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς εμφάνιζαν μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα που ορίστηκε ως aMS 5 έως 9 με ES 2 ή 3 και αποδεδειγμένη αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς ανταπόκρισης, της απώλειας ανταπόκρισης ή της δυσανεξίας σε προηγούμενη συμβατική ή/και βιολογική θεραπεία. Αποτυχία προηγούμενης θεραπείας σε τουλάχιστον 1 βιολογική αγωγή (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής) σημειώθηκε σε 52% (246/473) και 51% (262/515) των ασθενών, αντίστοιχα. Αποτυχία προηγούμενης θεραπείας σε συμβατική αγωγή αλλά όχι σε βιολογικούς παράγοντες (χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής) σημειώθηκε σε 48% (227/473) και 49% (253/515) των ασθενών, αντίστοιχα.

Κατά την έναρξη των μελετών UC-1 και UC-2, 39% και 37% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή, 1,1% και 0,6% των ασθενών λάμβαναν μεθοτρεξάτη και 68% και 69% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά. Κατά τη διάρκεια των μελετών δεν επιτρεπόταν η συγχορήγηση θειοπουρίνης. Η ενεργότητα της νόσου των ασθενών ήταν μέτρια (aMS ≥ 5 , ≤ 7) σε 61% και 60% των ασθενών και σοβαρή (aMS > 7) σε 39% και 40% των ασθενών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 8. Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τα πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής ανταπόκρισης, της επούλωσης του βλεννογόνου, της ιστολογικής-ενδοσκοπικής επούλωσης του βλεννογόνου και της βαθειάς βλεννογονικής επούλωσης.

Πίνακας 14 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτεύοντων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 8 στις μελέτες επαγωγής UC-1 και UC-2

Καταληκτικό σημείο	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)
Κλινική ύφεση^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Κλινική ανταπόκριση^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Επούλωση βλεννογόνου^γ	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Ιστολογική-ενδοσκοπική επούλωση βλεννογόνου^δ	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%

Καταληκτικό σημείο	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειώ ν (95% ΔΕ)
Βαθειά βλεννογονική επούλωση	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής [†]	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής [†]	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = ουπαδασιτινίμη, aMS = προσαρμοσμένη Βαθμολογία Mayo, βασιζόμενη στο Σύστημα αξιολόγησης Mayo (εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιο σοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης κεντρικού ελέγχου (ES).

[†]Ο αριθμός των ασθενών με “Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” στις μελέτες UC-1 και UC-2 είναι 78 και 89 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 168 και 173 στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 45 mg, αντίστοιχα, ο αριθμός των ασθενών “Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” στις μελέτες UC-1 και UC-2 είναι 76 και 85 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 151 και 168 στην ομάδα ουπαδασιτινίμης 45 mg, αντίστοιχα.

* p < 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% ΔΕ)

^α Βάσει aMS: SFS ≤ 1 και όχι μεγαλύτερο από την αρχική τιμή, RBS = 0, ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

^β Βάσει aMS: μείωση ≥ 2 βαθμούς και ≥ 30% από την αρχική τιμή και μείωση RBS ≥ 1 από την αρχική τιμή ή απόλυτη RBS ≤ 1.

^γ ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

^δ ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes ≤ 3,1 (η οποία υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού.)

^ε ES = 0, βαθμολογία Geboes < 2 (η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογόνια στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

Ενεργότητα της νόσου και συμπτώματα

Η μερική προσαρμοσμένη βαθμολογία Mayo (paMS) αποτελείται από τις συνιστώσες SFS και RBS. Η συμπτωματική ανταπόκριση κατά paMS ορίζεται ως μείωση ≥ 1 βαθμό και ≥ 30% από την αρχική τιμή και μείωση RBS ≥ 1 ή απόλυτη RBS ≤ 1. Στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου βάσει paMS παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 2 (UC-1: 60,1% έναντι 27,3% και UC-2: 63,3% έναντι 25,9%).

Θεραπεία επαγωγής παρατεταμένης περιόδου

125 ασθενείς στις μελέτες UC-1 και UC-2 στους οποίους δεν καταγράφηκε επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως εντάχθηκαν στην ανοιχτής επισήμανσης εκτεταμένη περίοδο επαγωγής 8 εβδομάδων. Μετά από τη θεραπεία διάρκειας επιπλέον 8 εβδομάδων (16 εβδομάδες συνολικά) με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως, σε 48,3% ασθενών καταγράφηκε επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS. Μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία 16 εβδομάδων με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως, σε 35,7% και

66,7% των ασθενών παρατηρήθηκε διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS και 19,0% και 33,3% των ασθενών πέτυχαν κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 52 με θεραπεία συντήρησης με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως, αντίστοιχα.

Μελέτη θεραπείας συντήρησης (UC-3)

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη UC-3 αξιολογήθηκε σε 451 ασθενείς με επίτευξη κλινικής ανταπόκρισης βάσει aMS με τη θεραπεία επαγωγής 8 εβδομάδων με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ουπαδασιτινίμη 15 mg, 30 mg ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για έως και 52 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση βάσει aMS την εβδομάδα 52. Ο Πίνακας 15 παρουσιάζει τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της κλινικής ύφεσης, της κλινικής ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών, της επούλωσης του βλεννογόνου, της ιστολογικής-ενδοσκοπικής επούλωσης του βλεννογόνου και της βαθιάς βλεννογονικής επούλωσης.

Πίνακας 15 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτευόντων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 στη μελέτη συντήρησης UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)
Κλινική ύφεση^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Διατήρηση κλινικής ύφεσης^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)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Επούλωση βλεννογόνου^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Ιστολογική-ενδοσκοπική επούλωση βλεννογόνου^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)	Διαφορά Μεταξύ των Θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% ΔΕ)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Βαθεία βλεννογονική επούλωση^{στ}	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = ουπαδασιτινίμη, aMS = προσαρμοσμένη Βαθμολογία Mayo, βασιζόμενη στο Σύστημα αξιολόγησης Mayo (εξαιρουμένης της Γενικής Αξιολόγησης του Ιατρού), η οποία κυμάνθηκε από 0 έως 9 με τρεις υποβαθμολογίες, με βαθμολογία έκαστης 0 (φυσιολογική) έως 3 (πιο σοβαρή): υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS), υποβαθμολογία απώλειας αίματος από το ορθό (RBS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης κεντρικού ελέγχου (ES).

⁺Ο αριθμός των ασθενών με “Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” είναι 81, 71, και 73 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και στις ομάδες ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα. Ο αριθμός των ασθενών “Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής αγωγής” είναι 68, 77, και 81 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και στις ομάδες ουπαδασιτινίμης 15 mg και 30 mg, αντίστοιχα.

* p < 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% ΔΕ)

^α Βάσει aMS: SFS ≤ 1 και όχι μεγαλύτερο από την αρχική τιμή, RBS = 0, ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

^β Κλινική ύφεση βάσει aMS την Εβδομάδα 52 μεταξύ ασθενών με επίτευξη κλινικής ύφεσης στο τέλος της θεραπείας επαγωγής.

^γ Κλινική ύφεση βάσει aMS την Εβδομάδα 52 και χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για διάστημα ≥90 ημερών αμέσως πριν την Εβδομάδα 52 μεταξύ ασθενών με επίτευξη κλινικής ύφεσης στο τέλος της θεραπείας επαγωγής.

^δ ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα

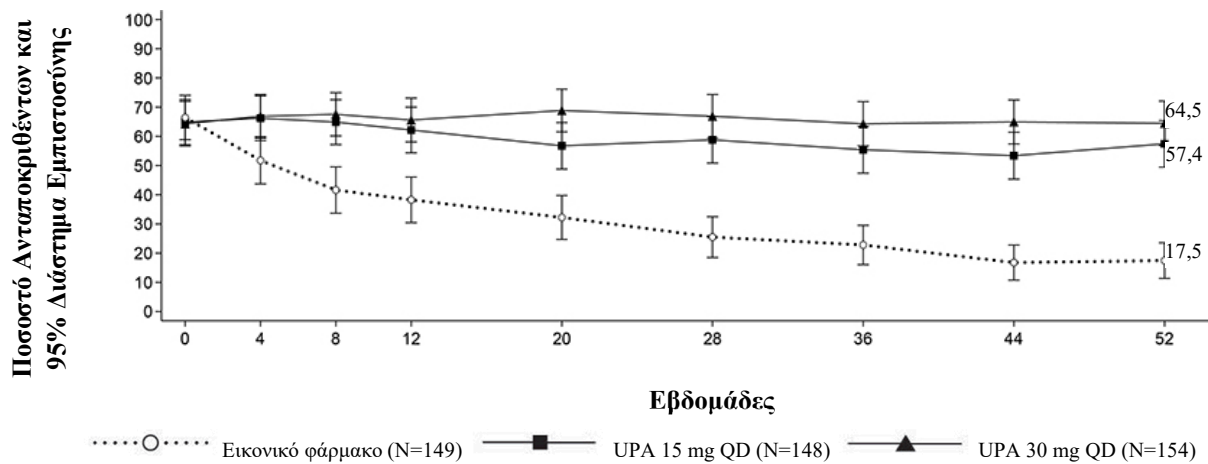
^ε ES ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes ≤ 3,1 (η οποία υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε <5% των κρυπτών, απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

^{στ} ES = 0, βαθμολογία Geboes < 2 (η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογόνια στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

Συμπτώματα νόσου

Συμπτωματική ύφεση βάσει raMS, που ορίζεται ως SFS ≤ 1 και RBS = 0, επιτεύχθηκε με την πάροδο του χρόνου έως την εβδομάδα 52 σε περισσότερους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως, έναντι του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2).

Εικόνα 2 Ποσοστό ασθενών με συμπτωματική ύφεση βάσει μερικώς προσαρμοσμένης βαθμολογίας Mayo με την πάροδο του χρόνου στη μελέτη συντήρησης UC-3



Ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ενδοσκοπική ύφεση (ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου) ορίστηκε ως βαθμολογία ES 0. Κατά την εβδομάδα 8, σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου καταγράφηκε επίτευξη ενδοσκοπικής ύφεσης (UC-1: 13,7% έναντι 1,3%, UC-2: 18,2% έναντι 1,7%). Στη μελέτη UC-3, σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου επιτεύχθηκε ενδοσκοπική ύφεση την εβδομάδα 52 (24,2% και 25,9% έναντι 5,6%). Διατήρηση της επούλωσης του βλεννογόνου κατά την εβδομάδα 52 (ES ≤1 χωρίς ευθρυπτότητα) παρατηρήθηκε σε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου (61,6% και 69,5% έναντι 19,2%) μεταξύ των ασθενών με επίτευξη επούλωσης του βλεννογόνου στο τέλος της φάσης επαγωγής.

Ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη κατέδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής, όπως μετρήθηκε από τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBDQ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις βαθμολογίες 4 τομέων: συστηματικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης), κοινωνικής λειτουργικότητας, συναισθηματικής λειτουργικότητας και συμπτώματα του εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους και της επιτακτικής ανάγκης κένωσης του εντέρου). Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 8 από την έναρξη της μελέτης με την ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 55,3 και 21,7 στη μελέτη UC-1 και 52,2 και 21,1 στη μελέτη UC-2, αντίστοιχα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 52 από την έναρξη ήταν 49,2, 58,9 και 17,9 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg, 30 mg άπαξ ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουπαδασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε τρεις πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3: δύο μελέτες για τη θεραπεία επαγωγής, CD-1 (U-EXCEED) και CD-2 (U-EXCEL), ακολουθούμενες από μια θεραπεία συντήρησης 52 εβδομάδων και μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, CD-3 (U-ENDURE). Τα συν-πρωτεύοντα

καταληκτικά σημεία ήταν η κλινική ύφεση και η ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 για τη CD-1 και τη CD-2, και την εβδομάδα 52 για τη CD-3.

Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ήταν ηλικίας 18 έως 75 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (CD), που ορίστηκε ως μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) πολύ μαλακών ή υγρών κοπράνων ≥ 4 ή/και μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (APS) ≥ 2 , και κεντρικά αξιολογημένη απλοποιημένη ενδοσκοπική βαθμολογία για τη CD (SES-CD) ≥ 6 , ή ≥ 4 για μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο εξαιρουμένου του στενωτικού τμήματος. Οι ασθενείς με συμπτωματικές στενώσεις του εντέρου αποκλείστηκαν από τις μελέτες για τη CD.

Μελέτες θεραπείας επαγωγής (CD-1 και CD-2)

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, 1.021 ασθενείς (495 και 526 ασθενείς, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν σε ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες με αναλογία κατανομής θεραπείας 2:1.

Στη μελέτη CD-1, όλοι οι ασθενείς είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με μία ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας). Από αυτούς τους ασθενείς, το 61% (301/495) είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες.

Στη μελέτη CD-2, το 45% (239/526) των ασθενών είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με μία ή περισσότερες βιολογικές θεραπείες (αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας) και το 55% (287/526) είχε ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη θεραπεία με συμβατικές θεραπείες αλλά όχι σε βιολογική θεραπεία (χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας).

Κατά την έναρξη των μελετών CD-1 και CD-2, το 34% και το 36% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή, το 7% και το 3% των ασθενών λάμβαναν ανοσοτροποποιητικά, και το 15% και το 25% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά.

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ξεκίνησαν να λαμβάνουν ένα σχήμα σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 4.

Και οι δύο μελέτες περιελάμβαναν μια παρατεταμένη περίοδο θεραπείας 12 εβδομάδων με ουπαδασιτινίμη 30 mg άπαξ ημερησίως για ασθενείς που λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως και δεν σημείωσαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS (μείωση $\geq 30\%$ στη μέση ημερήσια SF πολύ μαλακών ή υγρών κοπράνων ή/και μείωση $\geq 30\%$ στη μέση ημερήσια APS με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή) την εβδομάδα 12.

Κλινική ενεργότητα νόσου και συμπτώματα

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 16). Η έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν ταχεία και επιτεύχθηκε ήδη από την εβδομάδα 2 (Πίνακας 16).

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 45 mg παρουσίασαν την εβδομάδα 12 σημαντικό μεγαλύτερη βελτίωση στην κόπωση από την έναρξη, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική αξιολόγηση

Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης

την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 16). Στις μελέτες CD-1 και CD-2, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 45 mg (14% και 19%, αντίστοιχα) πέτυχε SES-CD 0-2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0% και 5%, αντίστοιχα).

Πίνακας 16 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτεύοντων και των πρόσθετων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στις μελέτες CD-1 και CD-2 για τη θεραπεία επαγωγής

Μελέτη	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών (95% CI)
Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 12						
Κλινική ύφεση ^α	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση ^β	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Πρόσθετα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 12						
Κλινική ύφεση σύμφωνα με τον CDAI ^γ	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100) ^δ	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών ^{α,ε}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Ενδοσκοπική ύφεση ^{στ}	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Επούλωση βλεννογόνου ^ς	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Καταληκτικά σημεία πρώιμης έναρξης						
Κλινική ύφεση την εβδομάδα 4 ^α	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 την εβδομάδα 2 ^δ	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Συντομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = ουπαδασιτινίμη						
* p < 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)						
** p < 0,01, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)						

*** ονομαστικό $p < 0,001$ για τη σύγκριση του UPA έναντι του PBO, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)

^α Μέση ημερήσια SF $\leq 2,8$ και APS $\leq 1,0$ με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή

^β Μείωση στη SES-CD $> 50\%$ από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής (ή για ασθενείς με SES-CD 4 κατά την έναρξη της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής, μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής)

^γ CDAI < 150

^δ Μείωση κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς στον CDAI από την αρχική τιμή

^ε Διακοπή του στεροειδούς και επίτευξη κλινικής ύφεσης μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στεροειδές κατά την έναρξη

^{στ} SES-CD ≤ 4 και μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς έναντι της αρχικής τιμής και χωρίς υποβαθμολογία > 1 σε οποιαδήποτε επιμέρους μεταβλητή

^ζ Υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας 0 βάσει SES-CD σε ασθενείς με υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας ≥ 1 βάσει SES-CD κατά την έναρξη

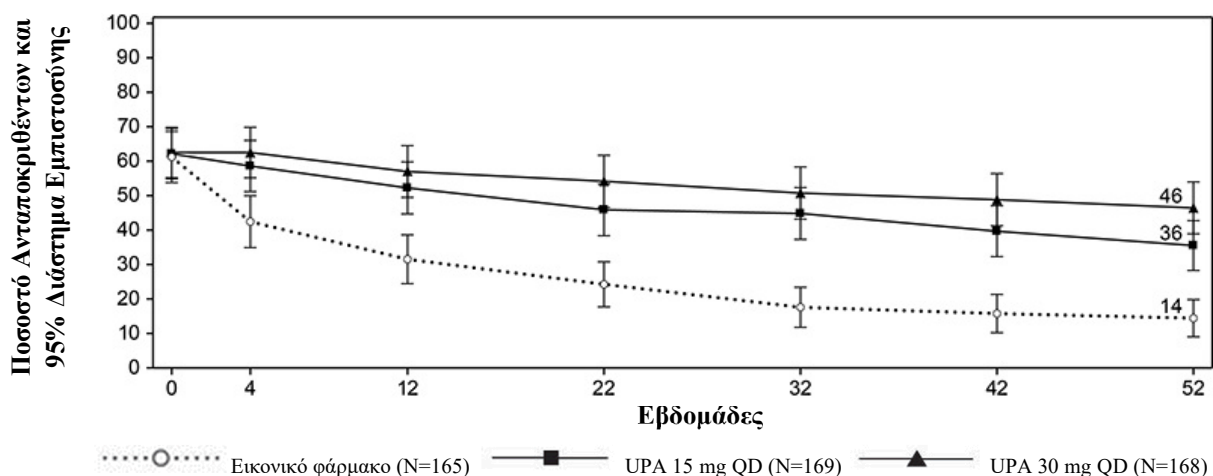
Μελέτη θεραπείας συντήρησης (CD-3)

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CD-3 αξιολόγησε 502 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS με τη θεραπεία επαγωγής 12 εβδομάδων με ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να λάβουν ένα σχήμα συντήρησης είτε με ουπαδασιτινίμη 15 mg είτε με 30 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες.

Κλινική ενεργότητα νόσου και συμπτώματα

Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 3, Πίνακας 17).

Εικόνα 3 Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση στη μελέτη CD-3 για τη θεραπεία συντήρησης



Οι ασθενείς που λάμβαναν ουπαδασιτινίμη 30 mg παρουσίασαν την εβδομάδα 52 σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην κόπωση από την έναρξη, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας της Χρόνιας Νόσου-Κόπωσης (FACIT-F), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 17 Ποσοστό ασθενών με επίτευξη των πρωτευόντων και των πρόσθετων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 στη μελέτη CD-3 για τη θεραπεία συντήρησης

Ομάδα θεραπείας	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών 15 mg έναντι PBO (95% CI)	Διαφορά μεταξύ των θεραπειών 30 mg έναντι PBO (95% CI)
Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία					
Κλινική ύφεση^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^β	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Χωρίς αποτυχία προηγούμενης βιολογικής θεραπείας	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Πρόσθετα καταληκτικά σημεία					
Κλινική ύφεση σύμφωνα με τον CDAI^γ	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Κλινική ανταπόκριση (CR-100)^δ	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Κλινική ύφεση χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών^{α,ε}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Διατήρηση κλινικής ύφεσης^{α,στ}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Ενδοσκοπική ύφεση^ς	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Επούλωση βλεννογόνου^η	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Βαθιά ύφεση^{α,θ}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Συνοτομογραφίες: PBO = εικονικό φάρμακο, UPA = ουπαδασιτινίμη

⁺ Η ομάδα εικονικού φαρμάκου αποτελούνταν από ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS με ουπαδασιτινίμη 45 mg στο τέλος της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης

* p < 0,001, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)

** p < 0,01, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)

*** ονομαστικό p < 0,001 για τη σύγκριση του UPA έναντι του PBO, προσαρμοσμένη διαφορά μεταξύ θεραπειών (95% CI)

^a Μέση ημερήσια SF ≤ 2,8 και APS ≤ 1,0 με καμία να μην είναι μεγαλύτερη από την αρχική τιμή

^β Μείωση στη SES-CD > 50% από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής (ή για ασθενείς με SES-CD 4 κατά την έναρξη της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής, μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την αρχική τιμή της μελέτης για τη θεραπεία επαγωγής)

^γ CDAI < 150

^δ Μείωση του CDAI ≥ 100 βαθμούς από την αρχική τιμή

^ε Χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για διάστημα 90 ημερών πριν την εβδομάδα 52 και επίτευξη κλινικής ύφεσης. Στο υποσύνολο των ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας επαγωγής, το 38% (N=63) στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg, το 38% (N=63) στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 30 mg και το 5% (N=61) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ελεύθεροι κορτικοστεροειδών για 90 ημέρες πριν την εβδομάδα 52 και σε κλινική ύφεση

^{στ} Οριζόμενη ως επίτευξη κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση κατά την είσοδο στη μελέτη για τη θεραπεία συντήρησης

^ζ SES-CD ≤ 4 και μείωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς έναντι της αρχικής τιμής και χωρίς υποβαθμολογία > 1 σε οποιαδήποτε επιμέρους μεταβλητή

^η Υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας 0 βάσει SES-CD σε ασθενείς με υποβαθμολογία εξελκωμένης επιφάνειας ≥ 1 βάσει SES-CD κατά την έναρξη

^θ Κλινική ύφεση και ενδοσκοπική ύφεση

Οι ασθενείς που δεν είχαν κλινική ανταπόκριση, βάσει SF/APS, στη θεραπεία επαγωγής με ουπαδασιτινίμη την εβδομάδα 12 στις μελέτες CD-1 και CD-2 (122 ασθενείς) έλαβαν ουπαδασιτινίμη 30 mg άπαξ ημερησίως για 12 ακόμη εβδομάδες. Από αυτούς τους ασθενείς, το 53% πέτυχε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 24. Από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην παρατεταμένη περίοδο θεραπείας και συνέχισαν με τη λήψη θεραπείας συντήρησης με ουπαδασιτινίμη 30 mg, το 25% πέτυχε κλινική ύφεση και το 22% πέτυχε ενδοσκοπική ανταπόκριση την εβδομάδα 52.

Ενδοσκοπική αξιολόγηση

Στη μελέτη CD-3, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg πέτυχε το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ενδοσκοπικής ύφεσης ανταπόκρισης την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 17). Επιπροσθέτως των ενδοσκοπικών καταληκτικών σημείων που περιγράφονται στον Πίνακα 17, ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg (11% και 21%, αντίστοιχα) πέτυχε SES-CD 0-2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3%) την εβδομάδα 52. Η κλινική ύφεση χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στεροειδές κατά την έναρξη επιτεύχθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg και 30 mg (17% και 25%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3%) την εβδομάδα 52.

Υποχώρηση εξωεντερικών εκδηλώσεων

Η υποχώρηση των εξωεντερικών εκδηλώσεων παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg (25%) και σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 30 mg (36%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15%) την εβδομάδα 52.

Θεραπεία διάσωσης

Στη μελέτη CD-3, οι ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή απώλεια ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν θεραπεία διάσωσης με ουπαδασιτινίμη 30 mg. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ουπαδασιτινίμης 15 mg και έλαβαν θεραπεία διάσωσης με ουπαδασιτινίμη 30 mg για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, το 84% (76/90) πέτυχε κλινική ανταπόκριση βάσει SF/APS και το 48% (43/90) πέτυχε κλινική ύφεση στις 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας διάσωσης.

Εκβάσεις της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη πέτυχαν μεγαλύτερη βελτίωση στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL), όπως μετρήθηκε από τη συνολική βαθμολογία του Ερωτηματολογίου

για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις βαθμολογίες και των 4 τομέων: συστηματικά συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης) και συμπτώματα του εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους και της επιτακτικής ανάγκης κένωσης του εντέρου), καθώς και κοινωνική συναισθηματική λειτουργικότητα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 12 από την έναρξη της μελέτης με την ουπαδασιτινίμη 45 mg άπαξ ημερησίως σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 46,0 και 21,6 στη μελέτη CD-1 και 46,3 και 24,4 στη μελέτη CD-2, αντίστοιχα. Οι μεταβολές στη συνολική βαθμολογία IBDQ κατά την εβδομάδα 52 από την έναρξη ήταν 59,3, 64,5 και 46,4 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουπαδασιτινίμη 15 mg, 30 mg άπαξ ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 344 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα τυχαιοποιήθηκαν στις τρεις μελέτες Φάσης 3 για να λάβουν είτε 15 mg (N=114) ή 30 mg (N=114) ουπαδασιτινίμης ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N=116), σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή. Η αποτελεσματικότητα ήταν συνεπής μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων. Το προφίλ ασφάλειας στους εφήβους ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων, με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο ποσοστό ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας και του έρπητα ζωστήρα. Και στις δύο δόσεις, το ποσοστό ουδετεροπενίας ήταν ελαφρώς αυξημένο στους εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες. Το ποσοστό έρπητα ζωστήρα σε εφήβους στη δόση των 30 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο των ενηλίκων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δόσης των 30 mg σε εφήβους βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση.

Πίνακας 18 Στοιχεία αποτελεσματικότητας της ουπαδασιτινίμης για εφήβους την εβδομάδα 16

Μελέτη	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Ομάδα θεραπείας						
Αριθμός εφήβων που τυχαιοποιήθηκαν	40	42	36	33	40	39
% ανταποκριθέντων (95% CI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
NRS χειρότερου κνησμού ^γ (βελτίωση ≥ 4 βαθμών)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Συντομογραφίες: UPA= ουπαδασιτινίμη (RINVOQ), PBO = εικονικό φάρμακο Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης ή με ελλιπή δεδομένα καταλογίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες ^a Βάσει του αριθμού των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν ^b Ως ανταποκριθείς ορίστηκε ο ασθενής με vIGA-AD 0 ή 1 («καθαρός» ή «σχεδόν καθαρός») με μείωση ≥ 2 βαθμών σε μια ιεραρχική κλίμακα μέτρησης 0-4. ^γ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο υποσύνολο των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για αξιολόγηση (ασθενείς με NRS χειρότερου κνησμού ≥ 4 κατά την αρχική εκτίμηση).						

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το RINVOQ σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη της χρόνιας ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της σπονδυλοαρθρίτιδας και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας), της ατοπικής δερματίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι εκθέσεις πλάσματος στην ουπαδασιτινίμη είναι ανάλογες προς τη δόση σε όλο το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται σε διάστημα 4 ημερών με ελάχιστη συσσώρευση μετά από τη χορήγηση πολλαπλών άπαξ ημερησίως δόσεων.

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση της ουπαδασιτινίμης παρατεταμένης αποδέσμευσης, η ουπαδασιτινίμη απορροφάται με διάμεση T_{max} 2 έως 4 ωρών. Η συγχορήγηση της ουπαδασιτινίμης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν άσκησε καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στην ουπαδασιτινίμη (αύξηση της AUC κατά 29% και της C_{max} κατά 39% έως 60%). Σε κλινικές δοκιμές, η ουπαδασιτινίμη χορηγήθηκε ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2). *In vitro*, η ουπαδασιτινίμη αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς εκροής P-gr και BCRP.

Κατανομή

Η ουπαδασιτινίμη δεσμεύεται κατά 52% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ουπαδασιτινίμη καταμερίζεται ομοίως μεταξύ του πλάσματος και των κυτταρικών στοιχείων του αίματος, όπως υποδεικνύεται από την αναλογία αίματος προς πλάσμα της τάξης του 1,0.

Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός της ουπαδασιτινίμης συντελείται με την διαμεσολάβηση του CYP3A4 με δυνητικά ελάσσονα συμβολή του CYP2D6. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της ουπαδασιτινίμης αποδίδεται στο γονικό μόριο. Σε μία ραδιοσημασμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους, η αμετάβλητη ουπαδασιτινίμη αντιπροσώπευε το 79% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, ενώ ο κύριος μεταβολίτης (προϊόν μονο-οξειδωσης ακολουθούμενη από γλυκουρονιδίωση) αντιπροσώπευε το 13% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Δεν έχουν αναγνωριστεί ενεργοί μεταβολίτες για την ουπαδασιτινίμη.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος άμεσης αποδέσμευσης [^{14}C]-ουπαδασιτινίμης, η ουπαδασιτινίμη απομακρύνθηκε κυρίως ως αμετάβλητη γονική ουσία στα ούρα (24%) και τα κόπρανα (38%). Περίπου το 34% της δόσης της ουπαδασιτινίμης απεκρίθη ως μεταβολίτης. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης της ουπαδασιτινίμης κυμαινόταν από 9 έως 14 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC της ουπαδασιτινίμης ήταν 18%, 33%, και 44% υψηλότερη σε άτομα με ήπια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 60 έως 89 ml/min/1,73 m²), μέτρια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 30 έως 59 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η C_{max} της ουπαδασιτινίμης ήταν παρόμοια σε άτομα με φυσιολογική και διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει κλινικά σημαντική επίπτωση στην έκθεση στην ουπαδασιτινίμη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια (Child-Pugh A) και μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει καμία κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στην ουπαδασιτινίμη. Η AUC της ουπαδασιτινίμης ήταν 28% και 24%

υψηλότερη σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η C_{max} της ουπαδασιτινίμης ήταν αμετάβλητη σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 43% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ουπαδασιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ουπαδασιτινίμης δεν έχει αξιολογηθεί ακόμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της ουπαδασιτινίμης και οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης είναι παρόμοιες για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με αποπική δερματίτιδα. Η δοσολογία σε εφήβους ασθενείς βάρους 30 kg έως < 40 kg προσδιορίστηκε με τη χρήση πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής και προσομοίωσης.

Η φαρμακοκινητική της ουπαδασιτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 12 ετών) με αποπική δερματίτιδα δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ενδογενείς παράγοντες

Η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, η φυλή και η εθνικότητα δεν άσκησαν κλινικά ουσιαστική επίδραση στην έκθεση στην ουπαδασιτινίμη. Η φαρμακοκινητική της ουπαδασιτινίμης είναι σύμφωνη μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, αποπική δερματίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας.

Βάσει μίας 2-ετούς μελέτης καρκινογένεσης, η ουπαδασιτινίμη, σε επίπεδα έκθεσης (με βάση την AUC) περίπου 4 και 10 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 15 mg, 2 και 5 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 30 mg και 1,7 και 4 φορές περισσότερα από την κλινική δόση των 45 mg σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες Sprague-Dawley αντίστοιχα, δεν άσκησε καρκινογόνο δράση σε επίμυες Sprague-Dawley. Σε μία μελέτη καρκινογένεσης 26 εβδομάδων σε CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic διαγονιδιακούς μύες, η ουπαδασιτινίμη δεν άσκησε καρκινογόνο δράση.

Βάσει των αποτελεσμάτων *in vitro* και *in vivo* των δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές αποκλίσεις, η ουπαδασιτινίμη δεν άσκησε μεταλλαξιογόνο ή γονοτοξική δράση.

Η ουπαδασιτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς επίμυες σε εκθέσεις έως και περίπου 17 και 34 φορές τη μεγαλύτερη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD) των 45 mg σε άρρενες και σε θήλεα, αντίστοιχα, με βάση την AUC σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης. Οι σχετιζόμενες με τη δόση αυξήσεις στις εμβρυϊκές απορροφήσεις που σχετίζονται με απώλειες μετά από την εμφύτευση σε αυτή τη μελέτη γονιμότητας στους επίμυες αποδόθηκαν στις αναπτυξιακές/τερατογόνες επιδράσεις της ουπαδασιτινίμης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε εκθέσεις χαμηλότερες από την κλινική έκθεση (με βάση την AUC). Οι απώλειες μετά από την εμφύτευση παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 9 φορές την κλινική έκθεση της MRHD των 45 mg (με βάση την AUC).

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ζώα, η ουπαδασιτινίμη άσκησε τερατογόνο δράση τόσο στους επίμυες όσο και στους κονίλους. Η ουπαδασιτινίμη σε επίμυες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης 1,6, 0,8 και 0,6 φορές την κλινική έκθεση (με βάση την

AUC) στη δόση των 15, 30 και 45 mg (MRHD), αντίστοιχα. Σε κονίλους παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης 15, 7,6 και 6 φορές την κλινική έκθεση στην δόση των 15,30 και 45 mg (με βάση την AUC) αντίστοιχα.

Μετά από τη χορήγηση της ουπαδασιτινίμπης σε θηλάζοντες επίμυες, οι συγκεντρώσεις της ουπαδασιτινίμπης στο γάλα στην πάροδο του χρόνου ήταν παράλληλες γενικά με εκείνες στο πλάσμα, με περίπου 30 φορές υψηλότερη έκθεση στο γάλα σε σχέση με το μητρικό πλάσμα. Περίπου το 97% του σχετιζόμενου με την ουπαδασιτινίμπη υλικού στο γάλα ήταν το γονικό μόριο, ουπαδασιτινίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Μαννιτόλη
Τρυγικό οξύ
Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) (μόνο για την περιεκτικότητα των 15 mg)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) (μόνο για την περιεκτικότητα των 45 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες κυψέλης (blister): 2 χρόνια
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες φιάλης: 3 χρόνια

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες κυψέλης (blister): 2 χρόνια
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συσκευασίες φιάλης: 3 χρόνια

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) ή στη φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη (30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή 3 φιάλες (90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιάλη (30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή 3 φιάλες (90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης (blister) από πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυαιθυλένιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο - αλουμίνιο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό μέσο και καπάκι πολυπροπυλενίου σε κουτί που περιέχει 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Και

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται (στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ(7), της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του RINVOQ σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διάθεσης, και τυχόν άλλων θεμάτων του προγράμματος, με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές.

Το αντικείμενο του προγράμματος είναι να αυξήσει την επίγνωση στους Επαγγελματίες Υγείας και ασθενείς για τους κινδύνους σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων περιλαμβανομένων της φυματίωσης, του έρπητα ζωστήρα, της εμβρυϊκής δυσπλασίας (κίνδυνος κατά την κύηση), των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων, της φλεβικής θρομβοεμβολής και της κακοήθειας και πώς να αντιμετωπίζονται αυτοί οι κίνδυνοι.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος όπου κυκλοφορεί το RINVOQ, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, διανείμουν ή χρησιμοποιήσουν το RINVOQ έχουν πρόσβαση σε/λάβει το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

Το εκπαιδευτικό υλικό του ιατρού πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για τους Επαγγελματίες Υγείας
- Κάρτα ασθενούς

Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Γενική εισαγωγή, στην οποία θα αναφέρεται ότι το μέτρο που λαμβάνεται για τους Επαγγελματίες Υγείας περιέχει σημαντικές πληροφορίες που θα διευκολύνουν τη συζήτηση με τους ασθενείς κατά τη συνταγογράφηση της ουπαδασιτινίμης. Το φυλλάδιο ενημερώνει επίσης για τα μέτρα που μπορούν να ληφθούν ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος του ασθενούς για κρίσιμα ζητήματα ασφάλειας της ουπαδασιτινίμης.
- Δηλώσεις ένδειξης και δοσολογίας που παρέχονται για να διευκρινιστεί σε ποιον θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ουπαδασιτινίμη
- Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω
 - Ενημέρωση για τους κινδύνους που διατρέχουν οι εν λόγω ασθενείς και τη χρήση της δόσης των 15 mg
- Ενημέρωση για τους Επαγγελματίες Υγείας ώστε να πληροφορούν τους ασθενείς για τη σημασία της κάρτας ασθενούς
- *Κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης*
 - Ενημέρωση για τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων κατά τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη
 - Ενημέρωση για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω
 - Λεπτομέρειες σχετικά με το πώς μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για την εμφάνιση λοιμώξεων με συγκεκριμένα κλινικά μέτρα (ποιοι εργαστηριακοί παράμετροι πρέπει να ληφθούν υπόψη για την έναρξη θεραπείας με ουπαδασιτινίμη, έλεγχος για φυματίωση (TB) και για την ανοσοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες και διακοπή της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη εάν αναπτυχθεί κάποια λοίμωξη)
 - Ενημέρωση για την αποφυγή του εμβολιασμού με ζώντες οργανισμούς (δηλαδή το Zostavax) πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη
 - Λεπτομέρειες για την πληροφόρηση των ασθενών σχετικά με τα σημεία/συμπτώματα μιας λοίμωξης τα οποία θα πρέπει να γνωρίζουν, έτσι ώστε οι ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια γρήγορα
- *Κίνδυνος εμφάνισης έρπητα ζωστήρα*
 - Ενημέρωση για τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα κατά τη θεραπεία με ουπαδασιτινίμη

- Λεπτομέρειες για την πληροφόρηση των ασθενών σχετικά με τα σημεία/συμπτώματα μιας λοίμωξης τα οποία θα πρέπει να γνωρίζουν, έτσι ώστε οι ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια γρήγορα
- *Κίνδυνος εμβρυϊκής δυσπλασίας*
 - Ενημέρωση για την ικανότητα τερατογένεσης της ουπαδασιτινίμης στα ζώα
 - Λεπτομέρειες σχετικά με το πώς μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για την έκθεση κατά την κύηση για τις θήλεις ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία με βάση τα ακόλουθα: η ουπαδασιτινίμη αντενδείκνυται κατά την κύηση, στις θήλεις ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της ουπαδασιτινίμης και οι ασθενείς να πληροφορούνται ότι πρέπει να ενημερώνουν τον Επαγγελματία Υγείας τους αμέσως εάν νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυος ή εάν επιβεβαιωθεί η κύηση.
- *Κίνδυνος εμφάνισης μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων*
 - Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα των ατόμων εκείνων που μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
 - Ενημέρωση για τον κίνδυνο εμφάνισης υπερλιπιδαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη
 - Λεπτομέρειες για την παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων και για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων των λιπιδίων σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες
- *Κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής*
 - Παραδείγματα των παραγόντων κινδύνου οι οποίοι ενδέχεται να θέσουν τον ασθενή σε υψηλότερο κίνδυνο για συμβάν φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και στους οποίους χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση της ουπαδασιτινίμης.
 - Προσοχή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη
 - Ενημέρωση ότι οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά για αλλαγές στον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής
 - Ενημέρωση για την ανάγκη της διακοπής της ουπαδασιτινίμης, αξιολόγησης και κατάλληλης θεραπείας για την φλεβική θρομβοεμβολή εάν αναπτυχθούν κλινικές εκδηλώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής
- *Κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας*
 - Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας, η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα των ατόμων εκείνων που μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
 - Υπενθύμιση για την ανάγκη περιοδικής δερματικής εξέτασης των ασθενών.
- *Κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικής διάτρησης*
 - Η ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικής διάτρησης με παραδείγματα εκείνων που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο.
 - Υπενθύμιση ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν νέα σημεία και συμπτώματα στην περιοχή της κοιλιάς θα πρέπει να αξιολογούνται εσπευσμένα για πρόωμη αναγνώριση εκκολπωματίτιδας ή γαστρεντερικής διάτρησης.

Πληροφορίες για τη χρήση της ουπαδασιτινίμης σε μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ)

Η δόση της ουπαδασιτινίμης των 30 mg στην ατοπική δερματίτιδα

- Ενημέρωση για τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων και του έρπητα ζωστήρα με την ουπαδασιτινίμη.

- Ενημέρωση για τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και κακοήθειας.
- Ενημέρωση για τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος με την ουπαδασιτινίμη.
- Ενημέρωση ότι η δόση των 30 mg δεν συνιστάται σε ορισμένους πληθυσμούς (ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4).
- Ενημέρωση ώστε να δοθεί έμφαση στη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης ουπαδασιτινίμης για τη θεραπεία.

Χρήση της ουπαδασιτινίμης σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω

- Υπενθύμιση ότι τα εμβόλια ζώντων ή εξασθενημένων μικροοργανισμών (όπως εμβόλιο ανεμοβλογιάς, MMR, BCG) μπορούν να ληφθούν υπόψη σε εφήβους, ανάλογα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ενημέρωση να μην χορηγούνται αυτά τα εμβόλια αμέσως πριν από την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη.
- Ενημέρωση για την υπενθύμιση στους εφήβους των δυνητικών κινδύνων για την κύηση και για την κατάλληλη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Ενημέρωση ότι εάν η έφηβη ασθενής τους δεν έχει εμφανίσει εμμηναρχή, να πληροφορήσουν την έφηβη ασθενή τους ή τον φροντιστή προκειμένου να τους καταστήσουν γνωστό όταν εμφανιστεί η εμμηναρχή.

Πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ουπαδασιτινίμης στη μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) ή νόσο του Crohn (CD)

- Υπενθύμιση για τον έλεγχο της χορήγησης δόσης επαγωγής και συντήρησης στην επισήμανση του προϊόντος.
- Ενημέρωση για τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων και του έρπητα ζωστήρα με την ουπαδασιτινίμη.
- Ενημέρωση για τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και κακοήθειας.
- Υπενθύμιση σχετικά με τη δόση επαγωγής και συντήρησης σε ορισμένους πληθυσμούς (ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).
- Ενημέρωση ώστε να δοθεί έμφαση στη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης ουπαδασιτινίμης για τη θεραπεία συντήρησης.

Θα περιλαμβάνονται οδηγίες για το πού πρέπει να αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Θα περιλαμβάνονται οδηγίες για τον τρόπο πρόσβασης σε ψηφιακές πληροφορίες σχετικά με τους επαγγελματίες υγείας, εάν εφαρμόζεται.

Το ενημερωτικό υλικό του ασθενούς πρέπει να περιέχει:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς
- **Η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού.
 - Διατύπωση που θα αναφέρει ότι ο ασθενής θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του την κάρτα ασθενούς και να τη μοιράζεται με τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του (δηλ., ιατροί που δεν συνταγογραφούν την ουπαδασιτινίμη, επαγγελματίες υγείας σε μονάδες αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, κλπ.).
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων των λοιμώξεων που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να απευθυνθεί στον επαγγελματία υγείας του:
 - Διατύπωση για την παροχή συμβουλών στους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας τους σχετικά με τον κίνδυνο εμβολιασμών ζώντων οργανισμών όταν

χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουπαδασιτινίμη. Παρέχονται παραδείγματα εμβολίων ζώντων μικροοργανισμών.

- Περιγραφή στοχευμένων κινδύνων για την ενημέρωση του ασθενούς και των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
 - Κίνδυνος καρδιακής νόσου:
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων της καρδιακής νόσου που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να απευθυνθεί στον επαγγελματία υγείας του.
 - Υπενθύμιση για τη χρήση αντισύλληψης που θα αναφέρει ότι η ουπαδασιτινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σε περίπτωση που η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης της ουπαδασιτινίμης.
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής τα οποία ο ασθενής χρειάζεται να γνωρίζει, έτσι ώστε οι ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια γρήγορα.
 - Υπενθύμιση για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Όσον αφορά τον καρκίνο του δέρματος, υπενθύμιση να ενημερώσουν τον γιατρό τους εάν παρατηρήσουν κάποια νέα ανάπτυξη στο δέρμα.
 - Κίνδυνος οπής στο έντερο – περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να απευθυνθεί στον επαγγελματία υγείας του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί Συσκευασίας Κυψέλης (Blister) (ατομικό κουτί)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί πολλαπλής συσκευασίας 84 δισκίων (με τον τρόπο διάθεσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 84 (3 συσκευασίες των 28) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εσωτερικό κουτί πολλαπλής συσκευασίας 84 δισκίων (χωρίς τον τρόπο διάθεσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Συστατικό πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί 98 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εσωτερικό κουτί 49 δισκίων (για την συσκευασία των 98)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

49 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη (Blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί φιάλης (συσκευασία των 30 και 90)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Επισήμανση φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Σημαντικό για να το ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί Συσκευασίας Κυψέλης (Blister) (ατομικό κουτί)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί 98 δισκίων

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εσωτερικό κουτί 49 δισκίων (για την συσκευασία των 98)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

49 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1404/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη (Blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί φιάλης (συσκευασία των 30 και 90)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Επισήμανση φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Σημαντικό για να το ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί συσκευασίας Κυψέλης (Blister)/Φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 45 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη σχετικά με τη λήψη του RINVOQ επισκεφτείτε την ιστοσελίδα www.rinvoq.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης για να προστατεύεται από την υγρασία.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rinvoq 45 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη (Blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Επισήμανση φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
ουπαδασιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμπη, ισοδύναμη με 45 mg ουπαδασιτινίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε το δισκίο. Καταπίνετε ολόκληρο.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

Σημαντικό για να το ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

ουπαδασιτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RINVOQ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RINVOQ
3. Πώς να πάρετε το RINVOQ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το RINVOQ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RINVOQ και ποια είναι η χρήση του

Το RINVOQ περιέχει τη δραστική ουσία ουπαδασιτινίμη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς των κινασών Janus. Μειώνοντας τη δράση ενός ενζύμου του οργανισμού που ονομάζεται «κινάση Janus», το RINVOQ μειώνει τη φλεγμονή στις ακόλουθες παθήσεις:

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα
 - Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα)
- Ατοπική δερματίτιδα
- Ελκώδης κολίτιδα
- Νόσος του Crohn

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία νόσος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί πρώτα να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα, ένα από τα οποία είναι

συνήθως η μεθοτρεξάτη. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί το RINVOQ είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σας.

Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του πόνου, της δυσκαμψίας και του πρηξίματος στις αρθρώσεις σας, στη μείωση της κούρασης και μπορεί να επιβραδύνει τη βλάβη στο οστό και τον χόνδρο των αρθρώσεών σας. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να διευκολύνουν τις καθημερινές σας δραστηριότητες και επομένως βελτιώνουν την ποιότητα ζωής σας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ψωριασική αρθρίτιδα. Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια νόσος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων και ψωρίαση. Εάν πάσχετε από ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί το RINVOQ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία της ψωριασικής σας αρθρίτιδας.

Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του πόνου, της δυσκαμψίας, και του πρηξίματος εντός των αρθρώσεών σας και γύρω από αυτές, του πόνου και της δυσκαμψίας της σπονδυλικής στήλης, του ψωριασικού δερματικού εξανθήματος και της κόπωσης, ενώ μπορεί να επιβραδύνει τη βλάβη στα οστά και τους χόνδρους των αρθρώσεών σας. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να διευκολύνουν τις καθημερινές σας δραστηριότητες και επομένως βελτιώνουν την ποιότητα ζωής σας.

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα. Η αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα είναι μια νόσος που προκαλεί κυρίως φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη. Εάν πάσχετε από ενεργό αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ενδέχεται αρχικά να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δρουν αρκετά καλά, θα σας δοθεί το RINVOQ για τη θεραπεία της αξονικής σας σπονδυλοαρθρίτιδας.

Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του πόνου στη μέση, της δυσκαμψίας, και της φλεγμονής στη σπονδυλική σας στήλη. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να διευκολύνουν τις καθημερινές σας δραστηριότητες και επομένως βελτιώνουν την ποιότητα ζωής σας.

Ατοπική δερματίτιδα

Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, επίσης γνωστή ως ατοπικό έκζεμα. Το RINVOQ μπορεί να χρησιμοποιηθεί με φάρμακα για το έκζεμα που εφαρμόζονται στο δέρμα ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του.

Η λήψη του RINVOQ μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματός σας και να μειώσει τον κνησμό και τις εξάρσεις. Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης που μπορεί να έχουν τα άτομα με ατοπική δερματίτιδα. Το RINVOQ μπορεί επίσης να βοηθήσει να βελτιωθούν οι διαταραχές του ύπνου σας και η συνολική ποιότητα ζωής σας.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου. Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίθηκαν αρκετά καλά ή δεν ανέχτηκαν προηγούμενη θεραπεία.

Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των αιματηρών κοπράνων, του κοιλιακού πόνου και της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να επιτρέψουν τις κανονικές καθημερινές σας δραστηριότητες και να μειώσουν την κούραση.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τμήμα της πεπτικής οδού, αλλά επηρεάζει πιο συχνά το έντερο. Το RINVOQ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίθηκαν αρκετά καλά ή δεν ανέχτηκαν προηγούμενη θεραπεία.

Το RINVOQ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, καθώς και της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στα τοιχώματα του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να επιτρέψουν τις κανονικές καθημερινές σας δραστηριότητες και να μειώσουν την κούραση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το RINVOQ

Μην πάρετε το RINVOQ

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ουπαδασιτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης (όπως η πνευμονία ή βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος)
- σε περίπτωση ενεργού φυματίωσης (TB)
- σε περίπτωση σοβαρών προβλημάτων του ήπατος
- εάν είστε έγκυος (βλέπε την παράγραφο Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RINVOQ εάν:

- έχετε λοίμωξη ή μολύνεστε συχνά από λοιμώξεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα όπως πυρετό, πληγές στο σώμα σας, αίσθημα μεγαλύτερης κούρασης από το συνηθισμένο ή προβλήματα στα δόντια σας, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια λοίμωξης. Το RINVOQ μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια λοίμωξη που ήδη έχετε ή να αυξήσει την πιθανότητα να αναπτύξετε μια νέα λοίμωξη. Εάν πάσχετε από σακχαρώδη διαβήτη ή εάν είστε 65 ετών και άνω μπορεί να έχετε αυξημένες πιθανότητες να μολυνθείτε από λοιμώξεις
- έχετε ή είχατε ποτέ φυματίωση ή έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που πάσχει από φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση πριν από την έναρξη του RINVOQ και μπορεί να επαναλάβει την εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- είχατε λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα (έρπης), διότι το RINVOQ μπορεί να καταστήσει δυνατή την επανεμφάνισή της. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες καθώς μπορεί να είναι σημεία έρπητα
- είχατε ποτέ ηπατίτιδα Β ή C
- είχατε πραγματοποιήσει πρόσφατα ή σκοπεύετε να πραγματοποιήσετε εμβολιασμό (ανοσοποίηση) - αυτό συμβαίνει διότι κατά τη διάρκεια χρήσης του RINVOQ δεν συνιστώνται οι τύποι ζωντανών εμβολίων
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν καρκίνο, καπνίζετε ή έχετε καπνίσει στο παρελθόν, επειδή ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το RINVOQ είναι κατάλληλο για εσάς
- έχει παρατηρηθεί μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος σε ασθενείς που λαμβάνουν RINVOQ. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις του δέρματος ενώ παίρνετε RINVOQ. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανιστούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία ή εάν παρατηρήσετε αλλαγή στην εμφάνιση σε υπάρχουσες βλάβες.
- Έχετε ή είχατε καρδιακά προβλήματα, επειδή ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το RINVOQ είναι κατάλληλο για εσάς
- το ήπαρ σας δεν λειτουργεί όπως θα έπρεπε
- έχετε εμφανίσει στο παρελθόν θρόμβους αίματος στις φλέβες των κάτω άκρων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) ή διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσετε κάτι τέτοιο (για παράδειγμα: εάν υποβλήθηκατε πρόσφατα σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εάν

έχει εντοπιστεί διαταραχή της πήξης του αίματος σε εσάς ή στους στενούς συγγενείς σας). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το RINVOQ είναι κατάλληλο για εσάς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νιώσετε έντονη δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή πόνο στο επάνω μέρος της πλάτης, πρήξιμο στα κάτω ή στα άνω άκρα, πόνο ή ευαισθησία στα κάτω άκρα, ή ερυθρότητα ή αποχρωματισμό στα κάτω ή στα άνω άκρα, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία θρόμβων του αίματος στις φλέβες

- έχετε προβλήματα στα νεφρά
- έχετε ανεξήγητο στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, έχετε ή είχατε στο παρελθόν εκκολπωματίτιδα (επώδυνη φλεγμονή μικρών θυλάκων στα τοιχώματα του εντέρου σας) ή έλκη στο στομάχι ή στα έντερα σας ή παίρνετε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό:

- συμπτώματα όπως εξάνθημα (κνίδωση), δυσκολία στην αναπνοή ή πρήξιμο των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού σας, καθώς μπορεί να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση. Μερικοί άνθρωποι που έπαιρναν RINVOQ είχαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RINVOQ, σταματήστε να παίρνετε το RINVOQ και ζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική βοήθεια
- έντονο πόνο στο στομάχι, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται από πυρετό, ναυτία και εμετό.

Αιματολογικές εξετάσεις

Θα χρειαστεί να πραγματοποιήσετε αιματολογικές εξετάσεις πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το RINVOQ, ή κατά τη διάρκεια της λήψης του. Αυτό γίνεται για να ελεγχθεί εάν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία ή λεμφοπενία), υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλη) ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Οι εξετάσεις πραγματοποιούνται για να ελεγχθεί ότι η θεραπεία με το RINVOQ δεν προκαλεί προβλήματα.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει ένα υψηλότερο ποσοστό λοίμωξης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως μόλις παρατηρήσετε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης.

Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, καρδιακών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής προσβολής και ορισμένων τύπων καρκίνου. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το RINVOQ είναι κατάλληλο για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Το RINVOQ δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους βάρους κάτω των 30 kg με ατοπική δερματίτιδα. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Το RINVOQ δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα), ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και RINVOQ

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται διότι ορισμένα φάρμακα μπορεί να μειώσουν το πόσο καλά δρα το RINVOQ ή μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως είναι η ιτρακοναζόλη, η ποζακοναζόλη ή η βορικοναζόλη)
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (όπως είναι η κλαριθρομυκίνη)

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing (όπως είναι η κετοκοναζόλη)
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (όπως είναι η ριφαμπικίνη)
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή των σπασμών (όπως είναι η φαινυτοΐνη)
- φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (όπως είναι η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus)
- φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για γαστρεντερική διάτρηση ή εκκολπωματίτιδα, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επώδυνων και/ή φλεγμονωδών παθήσεων των μυών ή των αρθρώσεων) και/ή οπιοειδή (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση έντονου πόνου) και/ή κορτικοστεροειδή (συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων)
- φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη ή σε περίπτωση που έχετε διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής ενώ παίρνετε ουπαδασιτινίμη.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας ή εάν δεν είστε βέβαιος/α, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το RINVOQ.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Κύηση

Το RINVOQ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το RINVOQ κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το συγκεκριμένο φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το RINVOQ. Δεν πρέπει να κάνετε και τα δύο μαζί.

Αντισύλληψη

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ώστε να αποφύγετε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης ενώ παίρνετε το RINVOQ και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία σας δόση του RINVOQ. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, πρέπει να μιλήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν το παιδί σας έχει την πρώτη του έμμηνο ρύση ενώ παίρνει το RINVOQ, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το RINVOQ δεν έχει καμία επίδραση ή έχει περιορισμένη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το RINVOQ

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Εάν έχετε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα ή αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 15 mg μία φορά την ημέρα.

Εάν έχετε ατοπική δερματίτιδα

Ενήλικες:

Η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg ή 30 mg, όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, ως ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας ανάλογα με το πόσο καλά λειτουργεί το φάρμακο.

Ηλικιωμένοι

Εάν είστε 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg μία φορά την ημέρα.

Εφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που ζυγίζουν τουλάχιστον 30 kg:

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 15 mg μία φορά την ημέρα.

Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 45 mg μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να παρατείνει την αρχική δόση των 45 mg για επιπλέον 8 εβδομάδες (για 16 εβδομάδες συνολικά). Μετά από αυτή την περίοδο θεραπείας θα ακολουθήσει μια μακροχρόνια θεραπεία με ένα δισκίο των 15 mg ή ένα δισκίο των 30 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

Ηλικιωμένοι

Εάν είστε 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg μία φορά την ημέρα για μακροχρόνια θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή εάν έχουν συνταγογραφηθεί για εσάς άλλα, συγκεκριμένα φάρμακα.

Εάν έχετε νόσο του Crohn

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 45 mg μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Μετά από αυτή την περίοδο θεραπείας θα ακολουθήσει μια μακροχρόνια θεραπεία με ένα δισκίο των 15 mg ή ένα δισκίο των 30 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στο φάρμακο.

Ηλικιωμένοι

Εάν είστε 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg μία φορά την ημέρα για μακροχρόνια θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή εάν έχουν συνταγογραφηθεί για εσάς άλλα, συγκεκριμένα φάρμακα.

Πώς να το πάρετε

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο μαζί με νερό. Μην διχοτομείτε, θρυμματίζετε, μασάτε ή σπάτε το δισκίο πριν από την κατάποση, καθώς αυτό μπορεί να αλλάξει την ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στο σώμα σας.
- Για να βοηθηθείτε να θυμάστε να παίρνετε το RINVOQ, να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.
- **Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.**
- Ενώσω παίρνετε (ή λαμβάνετε θεραπεία με) το RINVOQ, να αποφεύγετε τις τροφές ή τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ, διότι αυτά μπορεί να κάνουν πιθανότερες τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυξάνοντας την ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση RINVOQ από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση RINVOQ από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μπορεί να εκδηλώσετε ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.

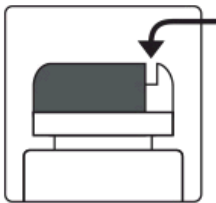
Εάν ξεχάσετε να πάρετε το RINVOQ

- Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν ξεχάσετε τη δόση σας για μία ολόκληρη ημέρα, απλά παραλείψτε την παραληφθείσα δόση και πάρτε μία μόνο δόση ως συνήθως την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

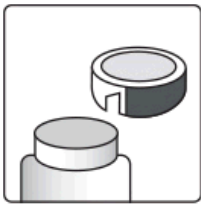
Εάν σταματήσετε να παίρνετε το RINVOQ

Μην σταματήσετε να παίρνετε το RINVOQ εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να σταματήσετε να το παίρνετε.

Πώς να ανοίξετε τη φιάλη



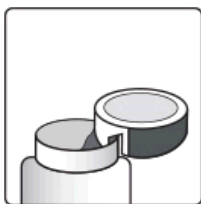
Εργαλείο κοπής φύλλου αλουμινίου - στο καπάκι της φιάλης



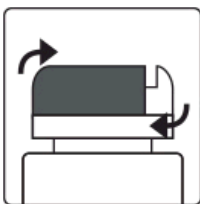
1. Πώς να τρυπήσετε το φύλλο αλουμινίου

1α. Αφαιρέστε το καπάκι από τη φιάλη πιέζοντας προς τα κάτω και ενώ εξακολουθείτε να πιέζετε, περιστρέψτε το καπάκι αριστερόστροφα.

1β. Αναποδογυρίστε το καπάκι και τοποθετήστε το εργαλείο κοπής κοντά στην άκρη του φύλλου αλουμινίου σφράγισης.



2. Πιέστε προς τα κάτω για να δημιουργήσετε μια τρύπα στο φύλλο αλουμινίου και μετακινήστε το εργαλείο κοπής γύρω από την άκρη του φύλλου, για να συνεχίσετε να κόβετε το φύλλο αλουμινίου.



3. Αφού πάρετε το δισκίο σας, τοποθετήστε ξανά το καπάκι και κλείστε τη φιάλη.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RINVOQ μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σημεία:

- λοίμωξης, όπως έρπη ή επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες (έρπης ζωστήρας) – συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- πνευμονικής λοίμωξης (πνευμονία), η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό και βήχα με βλέννη – συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- λοίμωξης στο αίμα (σήψη) – όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- αλλεργικής αντίδρασης (σφίξιμο στο στήθος, συριγμός, πρήξιμο των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, κνίδωση) – όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- φαρυγγικές και ρινικές λοιμώξεις
- ακμή

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος
- βήχας
- πυρετός
- επιχείλιος έρπη (απλός έρπη)
- αίσθημα αδιαθεσίας του στομάχου (ναυτία)
- αύξηση στα επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται κρεατινική κινάση, όπως φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων όπως φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (ένας τύπος λιπιδίου του αίματος) όπως φαίνεται στις εξετάσεις
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις (σημεία ηπατικών προβλημάτων)
- πρόσληψη βάρους
- φλεγμονή (οίδημα) των τριχοθυλακίων
- γρίπη
- αναιμία
- πόνος στην κοιλιά σας
- κόπωση (αίσθημα ασυνήθιστης κούρασης και αδυναμίας)
- κεφαλαλγία
- εξάνθημα (κνίδωση)
- ουρολοίμωξη
- εξάνθημα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- άφθες στο στόμα (λευκές κηλίδες στο στόμα)
- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (ένας τύπος λιπιδίων) στο αίμα, όπως φαίνεται στις εξετάσεις
- εκκολπωματίτιδα (επώδυνη φλεγμονή μικρών θυλάκων στα τοιχώματα του εντέρου σας)

- γαστρεντερική διάτρηση (μια τρύπα στο έντερο)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το RINVOQ

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην **επισήμανση** της συσκευασίας κυψέλης (blister) και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ».

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) ή στη φιάλη με το καπάκι καλά κλειστό για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RINVOQ

Η δραστική ουσία είναι η ουπαδασιτινίμη.

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

- Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 15 mg ουπαδασιτινίμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, τρυγικό οξύ, υπρομελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, μαγνήσιο στεατικό
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (E171), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172).

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

- Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 30 mg ουπαδασιτινίμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, τρυγικό οξύ, υπρομελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, μαγνήσιο στεατικό.
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (E171), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172).

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

- Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει ημιϋδρική ουπαδασιτινίμη, ισοδύναμη με 45 mg ουπαδασιτινίμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη, τρυγικό οξύ, υπρομελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, μαγνήσιο στεατικό.
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (E171), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του RINVOQ και περιεχόμενα της συσκευασίας

RINVOQ 15 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης RINVOQ 15 mg είναι μωβ χρώματος, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία με εντυπωμένη την ένδειξη “a15” στη μία πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) ή φιάλες.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και σε πολυσυσκευασίες των 84 που περιλαμβάνουν 3 κουτιά, καθένα εκ των οποίων περιέχει 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει 7 δισκία.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε φιάλες με αποξηραντικό μέσο που περιέχουν 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη (συσκευασία 30 δισκίων) ή 3 φιάλες (συσκευασία 90 δισκίων).

RINVOQ 30 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης RINVOQ 30 mg είναι κόκκινου χρώματος, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία με εντυπωμένη την ένδειξη “a30” στη μία πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) ή φιάλες.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 98 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει 7 δισκία.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε φιάλες με αποξηραντικό μέσο που περιέχουν 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη (συσκευασία 30 δισκίων) ή 3 φιάλες (συσκευασία 90 δισκίων).

RINVOQ 45 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης RINVOQ 45 mg είναι κίτρινου έως διάστικτου κίτρινου χρώματος, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία με εντυπωμένη την ένδειξη “a45” στη μία πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) ή φιάλες.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Κάθε ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης (blister) περιέχει 7 δισκία.

Το RINVOQ είναι διαθέσιμο σε φιάλες με αποξηραντικό μέσο που περιέχουν 28 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Γερμανία

Παρασκευαστής

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina, km 52 SNC

04011 Campoverde di Aprilia (Latina)

Ιταλία

AbbVie Logistics B.V.

Zuiderzeelaan 53

Zwolle, 8017 JV,

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Λεπτομερείς και ενημερωμένες πληροφορίες για το συγκεκριμένο προϊόν είναι επίσης διαθέσιμες σαρώνοντας μέσω κινητού τύπου smartphone τον κωδικό QR που βρίσκεται κάτω από ή στην εξωτερική συσκευασία. Οι ίδιες πληροφορίες είναι επίσης διαθέσιμες στο ακόλουθο URL: www.rinvoq.eu.

Κωδικός QR που θα συμπεριληφθεί

Για να ακούσετε ή να ζητήσετε ένα αντίγραφο αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης σε <γραφή Braille>, <μεγάλη εκτύπωση> ή <ηχογραφημένη μορφή>, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ουπαδασιτινίμη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την υπογλυκαιμία σε ασθενείς υπό θεραπεία για διαβήτη από εύρημα στη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένης σε μερικές περιπτώσεις μίας στενής χρονικής σχέσης, θετικής παύσης πρόκλησης και περιπτώσεις όπου η αντιδιαβητική θεραπεία διεκόπη ή η δόση μειώθηκε, δεδομένου του εύλογου μηχανισμού δράσης και του δυνητικού αποτελέσματος κατηγορίας φαρμάκου η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της ουπαδασιτινίμης και της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία για διαβήτη είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν ουπαδασιτινίμη θα πρέπει να τροποποιηθούν κατάλληλα.

Κατόπιν ανασκόπησης της σύστασης της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα συνολικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ουπαδασιτινίμη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ουπαδασιτινίμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.