

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

RINVOQ 15 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

RINVOQ 30 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

RINVOQ 45 mg depottabletit

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

RINVOQ 15 mg depottabletit

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

RINVOQ 30 mg depottabletit

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

RINVOQ 45 mg depottabletit

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

RINVOQ on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuispotilaille, joilla vähintään yksi tautiprosessiin vaikuttava reumalääke on tuottanut riittämättömän vasteen tai ollut

huonosti siedetty. RINVOQ-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

### Nivelpsoriaasi

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

### Aksiaalinen spondylartriitti

#### *Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (nr-axSpA)*

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

#### *Selkärankareuma (AS, röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)*

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

### Atooppinen ihottuma

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

### Haavainen paksusuolitulehdus

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

### Crohnin tauti

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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

### Annostus

#### *Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti*

Suosittelua upadasitinibiannos on 15 mg kerran vuorokaudessa.

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

### Atooppinen ihottuma

#### *Aikuiset*

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

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

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

#### *Nuoret (12–17-vuotiaat)*

Suosittelun upadasitinibiannos on 15 mg kerran vuorokaudessa vähintään 30 kg painaville nuorille.

#### *Samanaikaiset paikallishoidot*

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

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

### Haavainen paksusuolitulehdus

#### *Induktiohoito*

Induktiohoitoon suositeltu upadasitinibiannos on 45 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta viikkoon 8 mennessä, upadasitinibihoitoa annoksella 45 mg kerran vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Jos 16 viikon jälkeen ei todeta hoidon tuottamaa hyötyä, upadasitinibihoito on lopetettava.

#### *Ylläpitohoito*

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

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

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

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

## Crohnin tauti

### *Induktiohoito*

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

### *Ylläpitohoito*

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

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

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

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

## Yhteisvaikutukset

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

## Hoidon aloittaminen

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

## Hoidon tauottaminen

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

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

**Taulukko 1 Laboratorioarvot ja seurantaohjeet**

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

### Erityisryhmät

#### Läkkäät

*Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti*

75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidosta on vain vähän tietoa.

#### *Atooppinen ihottuma*

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

#### *Haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää eikä keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Upadasitinibin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2). Upadasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea

munuaisten vajaatoiminta, kuten taulukossa 2 on kuvattu. Upadasitinibia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, eikä sen käyttöä siksi suositella näille potilaille.

**Taulukko 2 Suositeltu annos vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa<sup>a</sup>**

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

RINVOQ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten atooppista ihottumaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Kliinisiä altistustietoja < 40 kg painavista nuorista ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

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

#### Antotapa

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

#### **4.3 Vasta-aiheet**

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

|   |
|---|
| Upadasitinibia saa käyttää seuraaville potilaille vain, jos sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole: <ul style="list-style-type: none"><li>- 65 vuotta täyttäneet potilaat</li><li>- potilaat, joilla on anamneesissa ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai jokin muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (kuten nykyiset tai aiemmat pitkäaikaistupakoitsijat)</li><li>- potilaat, joilla on jokin maligniteetin riskitekijä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti).</li></ul> |
|---|

#### Käyttö 65 vuotta täyttäneillä potilailla

Kun otetaan huomioon merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, maligniteettien, vakavien infektioiden ja mistä tahansa syystä aiheutuvan kuolleisuuden suurentunut riski, joka havaittiin

65 vuotta täyttäneillä potilailla tofasitinibia (toinen Janus-kinaasin [JAK] estäjä) koskeneessa laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa, upadasitinibia saa käyttää näillä potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

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

### Immunosuppressoivat lääkevalmisteet

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

### Vakavat infektiot

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

Upadasitinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on jokin aktiivinen, vakava infektio, mukaan lukien paikalliset infektiot.

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

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

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

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

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

### *Tuberkuloosi*

Potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta ennen upadasitinibihoidon aloittamista. Upadasitinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Tuberkuloosilääkitystä on



harkittava ennen upadasitinibioidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin hoitamaton, latenti tuberkuloosi tai tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä.

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

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

### Virusten reaktivaatio

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

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

### Rokotukset

Upadasitinibihoitoa saavien potilaiden reagoinnista elävillä rokotteilla toteutettuihin rokotuksiin ei ole tietoa. Elävien, heikennettyjen rokotteiden anto upadasitinibioidon aikana tai juuri ennen sitä ei ole suositeltavaa. On suositeltavaa varmistaa ennen upadasitinibioidon aloittamista, että potilas on saanut kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset, myös profylaktiset vyöruusu-rokotukset (ks. kohdasta 5.1 tiedot adjuvantoidusta rekombinantti glykoproteiini E vyöruusu-rokotteesta ja inaktivoitusta pneumokokkipolysakkaridikonjugaattirokotteesta (13-valenttinen, adsorboitu) ja sen samanaikaisesta käytöstä upadasitinibin kanssa).

### Maligniteetit

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

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

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

65 vuotta täyttäneillä potilailla, potilailla, jotka ovat nykyisiä tai aiempia pitkäaikaistupakoitsijoita, sekä potilailla, joilla on muita maligniteettien riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti), upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

### *Ei-melanoottinen ihosyöpä*

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

## Veriarvojen poikkeavuudet

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

## Ruoansulatuskanavan perforaatiot

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

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

## Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat

Kliinisissä upadasitinibitutkimuksissa havaittiin merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia.

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

Tämän vuoksi 65 vuotta täyttäneillä potilailla, potilailla, jotka ovat nykyisiä tai aiempia pitkäaikaistapakoitsijoita, sekä potilailla, joilla on anamneesissa ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, upadasitinibia saa käyttää vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole.

## Lipidit

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

## Maksan transaminaasiarvojen suureneminen

Upadasitinibihoitoon liittyi maksaentsyymiarvojen suurenemista useammin kuin lumehoitoon.

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

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

## Tromboemboliset laskimotapahtumat

Kliinisissä upadasitinibitutkimuksissa havaittiin syviä laskimotromboosi- ja keuhkoemboliatapahtumia.

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

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

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

## Yliherkkyysoireet

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

## Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla on raportoitu hypoglykemiaa JAK:n estäjien, mukaan lukien upadasitinibin, käytön aloittamisen jälkeen. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos hypoglykemiaa ilmenee.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus upadasitinibin farmakokinetiikkaan

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

### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa*

Upadasitinibialtistus suurenee, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini ja greippi) kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa upadasitinibin samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa suurensi upadasitinibin  $C_{max}$ -arvoa 70 % ja AUC-arvoa 75 %. Upadasitinibiannosta 15 mg kerran vuorokaudessa on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä. Upadasitinibiannosta 30 mg kerran vuorokaudessa ei suositella atooppista ihottumaa sairastaville potilaille, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä. Haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla, jotka saavat voimakkaita

CYP3A4:n estäjiä, induktiohoitoon suositeltu annos on 30 mg kerran vuorokaudessa ja ylläpitohoitoon suositeltu annos on 15 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Pitkäkestoisessa käytössä voimakkaalle CYP3A4:n estäjähoidolle on harkittava vaihtoehtoja. Upadasitinibihoidon aikana on vältettävä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia.

#### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n indusorien kanssa*

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

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

#### Upadasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

### Raskaus

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

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

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

### Imetys

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

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Upadasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreumaa, nivelpsoriaasia ja aksiaalista spondylartriittia koskevista kliinisissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ( $\geq 2$  %:lla potilaista vähintään yhdessä käyttöaiheista ja suurin esiintyvyys esitettyissä käyttöaiheissa) 15 mg:n upadasitinibiannoksella olivat ylähengitystieinfektiot (19,5 %), veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen (8,6 %), alaniiniintransaminaasiarvojen suureneminen (4,3 %), bronkiitti (3,9 %), pahoinvointi (3,5 %), neutropenia (2,8 %), yskä (2,2 %), aspartaattitransaminaasiarvojen suureneminen (2,2 %) ja hyperkolesterolemia (2,2 %).

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

Haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin induktio- ja ylläpitohoitoa koskevista lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ( $\geq 3$  %:lla potilaista) 45 mg:n, 30 mg:n tai 15 mg:n upadasitinibiannoksella olivat ylähengitystieinfektio (19,9 %), kuume (8,7 %), veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen (7,6 %), anemia (7,4 %), päänsärky (6,6 %), akne (6,3 %), vyöruusu (6,1 %), neutropenia (6,0 %), ihottuma (5,2 %), keuhkokuume (4,1 %), hyperkolesterolemia (4,0 %), bronkiitti (3,9 %), aspartaattitransaminaasiarvojen suureneminen (3,9 %), uupumus (3,9 %), karvatuppitulehdus (3,6 %), alaniiniintransaminaasiarvojen suureneminen (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) ja influenssa (3,2 %).

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

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

## Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisten tutkimusten kokemuksiin.

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

**Taulukko 3 Haittavaikutukset**

| <b>Elinjärjestelmä-luokka</b>  | <b>Hyvin yleinen</b>                  | <b>Yleinen</b>   | <b>Melko harvinainen</b>                        |
|--|---------------------------------------|--|---|
| Infektiot  | Ylähengitystie-infektiot <sup>a</sup> | Bronkiitti <sup>a,b</sup><br>Vyöruusu <sup>a</sup><br>Herpes simplex <sup>a</sup><br>Karvatuppitulehdus<br>Influenssa<br>Virtsatietulehdus<br>Keuhkokuume <sup>a,h</sup> | Suun hiivatulehdus<br>Divertikuliitti<br>Sepsis |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit) |                                       | Ei-melanoottinen ihosyöpä <sup>f</sup>   |   |
| Veri ja imukudos   |                                       | Anemia <sup>a</sup><br>Neutropenia <sup>a</sup><br>Lymfopenia  |   |
| Immuunijärjestelmä   |                                       | Nokkosihottuma <sup>c,g</sup>  | Vakavat yliherkkyysoireet <sup>a,c</sup>        |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus  |                                       | Hyperkolesterolemia <sup>a,b</sup><br>Hyperlipidemia <sup>a,b</sup>  | Hypertriglyseridemia                            |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina                               |                                       | Yskä   |   |
| Ruoansulatuselimistö   |                                       | Vatsakipu <sup>a,d</sup><br>Pahoinvointi   | Ruoansulatuskanavan perforaatio <sup>i</sup>    |
| Iho ja ihonalainen kudos   | Akne <sup>a,c,d,g</sup>               | Ihottuma <sup>a</sup>  |   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat                          |                                       | Uupumus<br>Kuume   |   |
| Tutkimukset  |                                       | Veren kreatiiniinikinaasiarvon suureneminen<br>ALAT-arvojen suureneminen <sup>b</sup><br>ASAT-arvojen suureneminen <sup>b</sup><br>Painonnousu <sup>g</sup>              |   |
| Hermosto   |                                       | Päänsärky <sup>a</sup>   |   |

<sup>a</sup> Esitetty ryhmiteltynä terminä.

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

- <sup>c</sup> Reumatauteja koskevissa tutkimuksissa aknen yleisyys oli yleinen ja nokkosihottuman melko harvinainen.
- <sup>d</sup> Haavaista paksusuolitulehdusta koskevissa tutkimuksissa aknen yleisyys oli yleinen. Vatsakipua esiintyi vähemmän upadasitinibia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.
- <sup>e</sup> Vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktinen reaktio ja angioedeema.
- <sup>f</sup> Valtaosa ilmoitetuista tapahtumista oli ihon tyvisolusyöpää ja okasolusyöpää.
- <sup>g</sup> Crohnin taudissa aknen yleisyys oli yleinen ja nokkosihottuman ja painonnousun yleisyys oli melko harvinainen.
- <sup>h</sup> Keuhkokuume oli yleinen Crohnin taudissa ja melko harvinainen muissa käyttöaiheissa.
- <sup>i</sup> Yleisyys perustuu Crohnin tautia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Nivelreuma

#### *Infektiot*

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

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

#### *Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)*

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

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

#### *Maksan transaminaasiarvojen suureneminen*

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

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

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

#### *Lipidiarvojen suureneminen*

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

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

#### *Kreatiinifosfokinaasi*

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

#### *Neutropenia*

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

#### *Nivelpsoriaasi*

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



### Aksiaalinen spondylartriitti

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

### Atooppinen ihottuma

#### *Infektiot*

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

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

#### *Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)*

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

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

#### *Poikkeavat laboratorioarvot*

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

LDL-kolesteroliarvon vähäistä suurenemista havaittiin 16 viikon kuluttua atooppista ihottumaa koskevista tutkimuksissa.

### Haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden turvallisuusprofiili vastasi yleisesti ottaen nivelreumaa sairastavilla potilailla todettua turvallisuusprofiilia.

Vyöruusun esiintyvyys oli suurempi 16 viikon kuin 8 viikon induktiohoidon yhteydessä.

#### *Infektiot*

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden yleisyys 8 viikon aikana oli upadasitinibi 45 mg -ryhmässä 20,7 % verrattuna lumeryhmän lukuun 17,5 %. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 38,4 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 40,6 % verrattuna

lumeryhmän lukuun 37,6 %. Infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 73,8 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 82,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Induktiohoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa vakavien infektioiden yleisyys 8 viikon aikana oli 1,3 % sekä upadasitinibi 45 mg -ryhmässä että lumeryhmässä. Enempää vakavia infektioita ei todettu 8 viikkoa kestäneen jatkohoidon aikana upadasitinibiannoksella 45 mg. Ylläpitohoitoa koskeneissa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vakavien infektioiden yleisyys 52 viikon aikana oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä 3,2 % ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 2,4 % verrattuna lumeryhmän lukuun 3,3 %. Vakavien infektioiden pitkän aikavälin esiintyvyys upadasitinibi 15 mg -ryhmässä oli 4,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmin ilmoitettu vakava infektio induktio- ja ylläpitoaiheissa oli COVID-19-keuhkokuume.

#### *Opportunisti-infektiot (paitsi tuberkuloosi)*

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

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

#### *Poikkeavat laboratorioarvot*

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

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

Upadasitinibi 45 mg -hoidon yhteydessä todettiin lipidiarvojen nousua 8 hoitoviikon kohdalla, ja arvot pysyivät yleensä vakaina pidempikestoisessa upadasitinibihoitossa annoksilla 15 mg ja 30 mg.

Induktihoitoa koskeneiden lumekontrolloitujen tutkimusten potilailla, joiden lähtöarvot alittivat määritellyt rajat, arvot suurenivat määriteltyjen rajojen yläpuolelle vähintään yhdellä mittauskerralla 8 viikon aikana seuraavilla yleisyyksillä (mukaan lukien potilaat, joilla havaittiin yksittäinen arvon suureneminen):

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

### Crohnin tauti

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

### *Vakavat infektiot*

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

### *Ruoansulatuskanavan perforaatiot*

Induktihoitoa koskeneissa lumekontrolloiduissa vaiheen kolme tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatiota raportoitiin yhdellä potilaalla (0,1 %), joka sai 45 mg upadasitinibia, eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla 12 viikon aikana. Induktihoitoa koskeneissa tutkimuksissa kaikista 45 mg upadasitinibia saaneista potilaista (n = 938) ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin neljällä potilaalla (0,4 %).

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

### *Poikkeavat laboratorioarvot*

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

Induktihoitoa koskeneissa, enintään 12 viikon pituisissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa lymfosyyttiarvon laskua alle  $0,5 \times 10^9$  solua/l vähintään yhdellä mittauskerralla esiintyi 2,2 %:lla

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

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

### Läkkäät

Atooppista ihottumaa sairastavista, 65 vuotta täyttäneistä potilaista saatujen vähäisten tietojen perusteella haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli suurempi 30 mg:n upadasitinibiannoksella kuin 15 mg:n annoksella.

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

### Pediatriset potilaat

Yhteensä 343 atooppista ihottumaa sairastavaa 12–17-vuotiasta nuorta sai hoitoa vaiheen 3 tutkimuksissa, joissa 167 nuorta altistettiin 15 mg:n annokselle. Upadasitinibin 15 mg:n annoksen turvallisuusprofiili nuorilla oli vastaavanlainen kuin aikuisilla. 30 mg:n annoksen turvallisuutta ja tehoa nuorilla tutkitaan vielä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA44

#### Vaikutusmekanismi

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

#### *Lymfosyytit*

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

#### *Erittäin herkkä CRP (hs-CRP)*

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

#### *Rokotetutkimukset*

Upadasitinibin vaikutusta humoraaliseen vasteeseen adjuvantoidun rekombinantti glykoproteiini E vyöruusurokotteen annon jälkeen arvioitiin 93:lla nivelreumapotilaalla, jotka saivat vakaa-annoksista upadasitinibihoitoa 15 mg:n annoksella. Potilaista 98 % sai samanaikaisesti metotreksaattia. Potilaista 49 % sai kortikosteroideja suun kautta lähtötilanteessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden humoraalinen vaste oli tyydyttävä. Tyydyttävän vasteen määritelmä oli  $\geq 4$ -

kertainen suurenema rokotusta edeltäneessä pitoisuudessa anti-glykoproteiini E -titterissä viikolla 16 (4 viikkoa toisen rokoteannoksen jälkeen). Rokottamisella saavutettiin tyydyttävä humoraalinen vaste 79:llä 90:stä (88 % [95 %:n lv: 81,0; 94,5]) 15 mg:n upadasitinibiannoksella hoidetusta potilaasta viikolla 16.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Nivelreuma*

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

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

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

#### **Taulukko 4 Kliinisten tutkimusten yhteenveto**

| <b>Tutkimuksen nimi</b> | <b>Tutkimuspopulaatio (n)</b>            | <b>Hoitoryhmät</b>   | <b>Keskeiset tulosmuuttujat</b>   |
|-------------------------|--|--|---|
| SELECT-EARLY            | Ei aiempaa MTX-hoitoa <sup>a</sup> (947) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapia</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 24 kohdalla</li> <li>• Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Taudin radiografinen eteneminen (mTSS)</li> <li>• Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul> |
| SELECT-MONOTHERAPY      | MTX-IR <sup>b</sup> (648)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadasitinibi 15 mg</li> <li>• Upadasitinibi 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 14 kohdalla</li> <li>• Kliininen remissio (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> </ul>  |

| Tutkimuksen nimi | Tutkimuspopulaatio (n)        | Hoitoryhmät  | Keskeiset tulosmuuttajat  |
|------------------|-------------------------------|--|---|
|                  |                               | Monoterapia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Aamujäykkyys</li> </ul>   |
| SELECT-NEXT      | csDMARD-IR <sup>c</sup> (661) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Upadasitinibi 15 mg</li> <li>Upadasitinibi 30 mg</li> <li>Lume</li> </ul> Taustahoitona csDMARD | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>Kliininen remissio (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI)</li> <li>Aamujäykkyys</li> <li>FACIT-F</li> </ul>  |
| SELECT-COMPARE   | MTX-IR <sup>d</sup> (1 629)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Upadasitinibi 15 mg</li> <li>Lume</li> <li>Adalimumabi 40 mg</li> </ul> Taustahoitona MTX       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensisijainen päätetapahtuma: kliininen remissio (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) vs. adalimumabi</li> <li>Taudin radiografinen eteneminen (mTSS)</li> <li>Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Vähäinen tautiaktiivisuus (CDAI)</li> <li>Aamujäykkyys</li> <li>FACIT-F</li> </ul> |
| SELECT-BEYOND    | bDMARD-IR <sup>c</sup> (499)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Upadasitinibi 15 mg</li> <li>Upadasitinibi 30 mg</li> <li>Lume</li> </ul> Taustahoitona csDMARD | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensisijainen päätetapahtuma: vähäinen tautiaktiivisuus (DAS28-CRP) viikon 12 kohdalla</li> <li>ACR20</li> <li>Fyysinen toimintakyky (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>   |

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

<sup>a</sup> Ei aiempaa metotreksaattihoitoa tai korkeintaan 3 viikottaista metotreksaattiannosta

<sup>b</sup> Riittämätön vaste metotreksaattihoidolle

<sup>c</sup> Riittämätön vaste csDMARD-hoidolle; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle, soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % potilaiden kokonaismäärästä) jos

| Tutkimuksen nimi  | Tutkimuspopulaatio (n) | Hoitoryhmät | Keskeiset tulosmuuttujat |
|---|------------------------|-------------|--------------------------|
| altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi   |                        |             |                          |
| <sup>d</sup> Riittämätön vaste metotreksaatille; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet enintään yhdelle bDMARD-hoidolle (lukuun ottamatta adalimumabia) soveltuivat tutkimukseen (enintään 20 % tutkimuspotilaiden kokonaismäärästä) jos altistus oli rajallinen (< 3 kk) tai bDMARD-hoito oli jouduttu lopettamaan huonon siedettävyyden vuoksi |                        |             |                          |
| <sup>e</sup> Riittämätön vaste vähintään yhdelle bDMARD-valmisteelle tai vähintään yhden bDMARD-valmisteen puutteellinen siedettävyys   |                        |             |                          |

### Kliininen vaste

#### *Remissio ja vähäinen tautiaktiivisuus*

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

#### *ACR-vaste*

Kaikissa tutkimuksissa ACR20-, ACR50- tai ACR70-vasteen 12 viikon kohdalla saavuttaneiden osuus oli upadasitinibi 15 mg -ryhmässä suurempi kuin lumelääkettä, metotreksaattia tai adalimumabia saaneilla (taulukko 5). Tehon alkamiseen kulunut aika oli lyhyt kaikilla mittareilla mitattuna, ja jo viikolla 1 saavutettiin paremmat ACR20-vasteet. Alkuperäistä satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla todettiin pitkäkestoiset vasteerot (riippumatta metotreksaatin käytöstä) ja ACR20/50/70-vasteet säilyivät 3 vuoteen asti.

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

### **Taulukko 5 Vaste ja remissio**

| Tutkimus | SELECT-EARLY<br>Ei aiempaa<br>MTX-hoitoa |              | SELECT-MONO<br>MTX-IR |              | SELECT-NEXT<br>csDMARD-IR |              | SELECT-COMPARE<br>MTX-IR |              |             | SELECT-BEYOND<br>bDMARD-IR |              |
|----------|--|--------------|-----------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|----------------------------|--------------|
|          | MTX                                      | UPA<br>15 mg | MTX                   | UPA<br>15 mg | Lume                      | UPA<br>15 mg | Lume                     | UPA<br>15 mg | ADA<br>40mg | Lume                       | UPA<br>15 mg |
| N        | 314                                      | 317          | 216                   | 217          | 221                       | 221          | 651                      | 651          | 327         | 169                        | 164          |



| Viikko   |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
|--|----|-----------------|----|-----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----|-----------------|
| <b>Vähäinen tautiaktiivisuus, DAS28-CRP ≤ 3,2 (% potilaista)</b>   |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 28 | 53 <sup>g</sup> | 19 | 45 <sup>c</sup> | 17 | 48 <sup>c</sup> | 14 | 45 <sup>e,h</sup> | 29 | 14 | 43 <sup>c</sup> |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 32 | 60 <sup>f</sup> |    |                 |    |                 | 18 | 55 <sup>g,h</sup> | 39 |    |                 |
| 48   | 39 | 59 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 50 <sup>h</sup>   | 35 |    |                 |
| <b>CR DAS28-CRP &lt; 2,6 (% potilaista)</b>  |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 14 | 36 <sup>g</sup> | 8  | 28 <sup>c</sup> | 10 | 31 <sup>c</sup> | 6  | 29 <sup>e,h</sup> | 18 | 9  | 29 <sup>g</sup> |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 18 | 48 <sup>c</sup> |    |                 |    |                 | 9  | 41 <sup>g,h</sup> | 27 |    |                 |
| 48   | 29 | 49 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 38 <sup>i</sup>   | 28 |    |                 |
| <b>ACR20 (% potilaista)</b>  |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 54 | 76 <sup>g</sup> | 41 | 68 <sup>c</sup> | 36 | 64 <sup>c</sup> | 36 | 71 <sup>e,j</sup> | 63 | 28 | 65 <sup>c</sup> |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 59 | 79 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 | 36 | 67 <sup>g,i</sup> | 57 |    |                 |
| 48   | 57 | 74 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 65 <sup>i</sup>   | 54 |    |                 |
| <b>ACR50 (% potilaista)</b>  |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 28 | 52 <sup>g</sup> | 15 | 42 <sup>g</sup> | 15 | 38 <sup>g</sup> | 15 | 45 <sup>g,h</sup> | 29 | 12 | 34 <sup>g</sup> |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 33 | 60 <sup>c</sup> |    |                 |    |                 | 21 | 54 <sup>g,h</sup> | 42 |    |                 |
| 48   | 43 | 63 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 49 <sup>i</sup>   | 40 |    |                 |
| <b>ACR70 (% potilaista)</b>  |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 14 | 32 <sup>g</sup> | 3  | 23 <sup>g</sup> | 6  | 21 <sup>g</sup> | 5  | 25 <sup>g,h</sup> | 13 | 7  | 12              |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 18 | 44 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 | 10 | 35 <sup>g,h</sup> | 23 |    |                 |
| 48   | 29 | 51 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 36 <sup>h</sup>   | 23 |    |                 |
| <b>CDAI ≤ 10 (% potilaista)</b>  |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |
| 12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>   | 30 | 46 <sup>g</sup> | 25 | 35 <sup>l</sup> | 19 | 40 <sup>c</sup> | 16 | 40 <sup>e,h</sup> | 30 | 14 | 32 <sup>g</sup> |
| 24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>   | 38 | 56 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 | 22 | 53 <sup>g,h</sup> | 38 |    |                 |
| 48   | 43 | 60 <sup>g</sup> |    |                 |    |                 |    | 47 <sup>h</sup>   | 34 |    |                 |
| <p>Lyhenteet: ACR20 (tai 50 tai 70) = ≥ 20 % (tai ≥ 50 % tai ≥ 70 %) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä; ADA = adalimumabi; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = kliininen remissio; CRP = C-reaktiivinen proteiini, DAS28 = Disease Activity Score -tautiaktiivisuuspisteet 28 nivelen perusteella arvioituna; IR = riittämättömän vasteen saaneet; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo ≤ 0,001 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>f</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo ≤ 0,01 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>g</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,001 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>h</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,001 vs. adalimumabi</p> <p><sup>i</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,01 vs. adalimumabi</p> <p><sup>j</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo &lt; 0,05 vs. adalimumabi</p> <p><sup>k</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo ≤ 0,01 vs. lume tai metotreksaatti</p> <p><sup>l</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo &lt; 0,05 vs. metotreksaatti</p> <p>Huom. Viikon 48 tiedot ovat peräisin koko analyysipopulaation (FAS) analyysistä satunnaistettujen ryhmien mukaisesti, käyttäen vasteettomuusimputointia</p> |    |                 |    |                 |    |                 |    |                   |    |    |                 |

### Radiografinen vaste

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

Upadasitinibi 15 mg -hoito esti rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke yhdistelmänä metotreksaatin kanssa SELECT-COMPARE-tutkimuksessa ja ainoana lääkkeenä metotreksaattiin verrattuna SELECT-EARLY-tutkimuksessa (taulukko 6). Eroosipisteiden ja nivelraon kaventumispisteiden analyysitulokset vastasivat kokonaispistemäärien tuloksia. Niiden

potilaiden osuus, joilla ei todettu lainkaan radiografista taudin etenemistä (mTSS-pisteiden muutos  $\leq 0$ ), oli kummassakin tutkimuksessa merkitsevästi suurempi upadasitinibi 15 mg -ryhmässä. Rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estyminen säilyi molemmissa tutkimuksissa viikolle 96 asti potilailla, jotka jatkoivat heille alun perin satunnaistettua upadasitinibi 15 mg -hoitoa (perustuu saatavilla oleviin tuloksiin 327 potilaalta SELECT-COMPARE-tutkimuksesta ja 238 potilaalta SELECT-EARLY-tutkimuksesta).

**Taulukko 6 Radiografiset muutokset**

| Tutkimus  | SELECT-EARLY<br>Ei aiempaa MTX-hoitoa |                   | SELECT-COMPARE<br>MTX-IR |                   |              |
|---|---------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------|
|   | MTX                                   | UPA<br>15 mg      | Lume <sup>a</sup>        | UPA<br>15 mg      | ADA<br>40 mg |
| <b>mTSS-pisteet, keskimuutos lähtötilanteesta</b>   |                                       |                   |                          |                   |              |
| Viikko 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>  | 0,7                                   | 0,1 <sup>f</sup>  | 0,9                      | 0,2 <sup>g</sup>  | 0,1          |
| Viikko 48   | 1,0                                   | 0,03 <sup>e</sup> | 1,7                      | 0,3 <sup>e</sup>  | 0,4          |
| <b>Potilaat, joilla ei radiografista taudin etenemistä<sup>d</sup></b>  |                                       |                   |                          |                   |              |
| Viikko 24 <sup>b/26</sup> <sup>c</sup>  | 77,7                                  | 87,5 <sup>f</sup> | 76,0                     | 83,5 <sup>f</sup> | 86,8         |
| Viikko 48   | 74,3                                  | 89,9 <sup>e</sup> | 74,1                     | 86,4 <sup>e</sup> | 87,9         |
| Lyhenteet: ADA = adalimumabi; IR = riittämätön vaste; MTX = metotreksaatti; UPA= upadasitinibi                    |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>a</sup> Kaikki lumehoitojen tiedot viikolta 48 perustuvat lineaariseen ekstrapolointiin                      |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>b</sup> SELECT-EARLY   |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>c</sup> SELECT-COMPARE   |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>d</sup> ”Ei taudin etenemistä” määriteltiin tilanteeksi, jossa mTSS-pisteiden muutos oli $\leq 0$            |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>e</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti                            |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>f</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,01$ vs. lume tai metotreksaatti  |                                       |                   |                          |                   |              |
| <sup>g</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo $\leq 0,001$ vs. lume tai metotreksaatti |                                       |                   |                          |                   |              |

*Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset*

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

**Taulukko 7 HAQ-DI-pisteiden keskimuutos lähtötilanteesta<sup>a,b</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Esitetyt tiedot ovat keskiarvoja

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

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

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> multiplisiteetin suhteen kontrolloitu upadasitinibin p-arvo  $\leq 0,001$  vs. lume tai metotreksaatti

<sup>h</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo  $\leq 0,001$  vs. lume tai metotreksaatti

<sup>i</sup> upadasitinibin nimellinen p-arvo  $\leq 0,01$  vs. adalimumabi

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

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

### *Nivelpsoriaasi*

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa tutkittavat olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelpsoriaasia. Kaikilla potilailla oli ollut aktiivinen nivelpsoriaasi vähintään 6 kuukauden ajan CASPAR-kriteerien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) mukaan, vähintään kolme aristavaa niveltä ja vähintään kolme turvonnutta niveltä sekä aktiivinen läiskäpsoriaasi tai anamneesissa läiskäpsoriaasi. Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 12.

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

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

### Kliininen vaste

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

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

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

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

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

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

| Tutkimus   | SELECT-PsA 1<br>ei-biologinen DMARD-IR |                          |              | SELECT-PsA 2<br>bDMARD-IR  |                          |
|--|--|--------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
|  | Lume                                   | UPA<br>15 mg             | ADA<br>40 mg | Lume                       | UPA<br>15 mg             |
| N  | 423                                    | 429                      | 429          | 212                        | 211                      |
| <b>ACR20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 36 (32; 41)                            | 71 (66; 75) <sup>f</sup> | 65 (61; 70)  | 24 (18; 30)                | 57 (50; 64)              |
| Ero<br>lumelääkkeeseen<br>(95 %:n lv)  | 35 (28; 41) <sup>d,e</sup>             |                          |              | 33 (24; 42) <sup>d,e</sup> |                          |
| Viikko 24  | 45 (40; 50)                            | 73 (69; 78)              | 67 (63; 72)  | 20 (15; 26)                | 59 (53; 66)              |
| Viikko 56  |  | 74 (70; 79)              | 69 (64; 73)  |                            | 60 (53; 66)              |
| <b>ACR50, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 13 (10; 17)                            | 38 (33; 42)              | 38 (33; 42)  | 5 (2; 8)                   | 32 (26; 38)              |
| Viikko 24  | 19 (15; 23)                            | 52 (48; 57)              | 44 (40; 49)  | 9 (6; 13)                  | 38 (32; 45)              |
| Viikko 56  |  | 60 (55; 64)              | 51 (47; 56)  |                            | 41 (34; 47)              |
| <b>ACR70, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 2 (1; 4)                               | 16 (12; 19)              | 14 (11; 17)  | 1 (0; 1)                   | 9 (5; 12)                |
| Viikko 24  | 5 (3; 7)                               | 29 (24; 33)              | 23 (19; 27)  | 1 (0; 2)                   | 19 (14; 25)              |
| Viikko 56  |  | 41 (36; 45)              | 31 (27; 36)  |                            | 24 (18; 30)              |
| <b>MDA, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 6 (4; 9)                               | 25 (21; 29)              | 25 (21; 29)  | 4 (2; 7)                   | 17 (12; 22)              |
| Viikko 24  | 12 (9; 15)                             | 37 (32; 41) <sup>e</sup> | 33 (29; 38)  | 3 (1; 5)                   | 25 (19; 31) <sup>e</sup> |
| Viikko 56  |  | 45 (40; 50)              | 40 (35; 44)  |                            | 29 (23; 36)              |
| <b>Entesiittien häviäminen (LEI=0), potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>a</sup></b>  |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 33 (27; 39)                            | 47 (42; 53)              | 47 (41; 53)  | 20 (14; 27)                | 39 (31; 47)              |
| Viikko 24  | 32 (27; 39)                            | 54 (48; 60) <sup>e</sup> | 47 (42; 53)  | 15 (9; 21)                 | 43 (34; 51)              |
| Viikko 56  |  | 59 (53; 65)              | 54 (48; 60)  |                            | 43 (34; 51)              |
| <b>Daktyliittien häviäminen (LDI=0), potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>b</sup></b> |  |                          |              |                            |                          |
| Viikko 12  | 42 (33; 51)                            | 74 (66; 81)              | 72 (64; 80)  | 36 (24; 48)                | 64 (51; 76)              |

| Tutkimus  | SELECT-PsA 1<br>ei-biologinen DMARD-IR |                          |             | SELECT-PsA 2<br>bDMARD-IR |                          |
|---|--|--------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|
|   | Viikko 24                              | 40 (31; 48)              | 77 (69; 84) | 74 (66; 82)               | 28 (17; 39)              |
| Viikko 56   |  | 75 (68; 82)              | 74 (66; 82) |                           | 51 (38; 64)              |
| <b>PASI75, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>c</sup></b>  |  |                          |             |                           |                          |
| Viikko 16   | 21 (16; 27)                            | 63 (56; 69) <sup>e</sup> | 53 (46; 60) | 16 (10; 22)               | 52 (44; 61) <sup>e</sup> |
| Viikko 24   | 27 (21; 33)                            | 64 (58; 70)              | 59 (52; 65) | 19 (12; 26)               | 54 (45; 62)              |
| Viikko 56   |  | 65 (59; 72)              | 61 (55; 68) |                           | 52 (44; 61)              |
| <b>PASI90, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>c</sup></b>  |  |                          |             |                           |                          |
| Viikko 16   | 12 (8; 17)                             | 38 (32; 45)              | 39 (32; 45) | 8 (4; 13)                 | 35 (26; 43)              |
| Viikko 24   | 17 (12; 22)                            | 42 (35; 48)              | 45 (38; 52) | 7 (3; 11)                 | 36 (28; 44)              |
| Viikko 56   |  | 49 (42; 56)              | 47 (40; 54) |                           | 41 (32; 49)              |
| <p>Lyhenteet: ACR20 (tai 50 tai 70) = <math>\geq 20</math> %:n (tai <math>\geq 50</math> %:n tai <math>\geq 70</math> %:n) koheneminen American College of Rheumatology -kriteereillä; ADA = adalimumabi; bDMARD = biologinen tautiprosessiin vaikuttava reumalääke; IR = riittämättömän vasteen saaneet; MDA = minimal disease activity, vähäinen tautiaktiivisuus; PASI75 (tai 90) = <math>\geq 75</math> %:n (tai <math>\geq 90</math> %:n) koheneminen Psoriasis Area and Severity Index -kriteereillä; Lume = lumelääke; UPA= upadasitinibi</p> <p>Potilaat, jotka keskeyttivät satunnaistetun hoidon tai joilta puuttui tietoja arviointiviikolla, imputoitiin analyyseissä potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta.</p> <p>Viikolla 16 rescue-hoitoa saaneet tutkittavat imputoitiin analyyseissä potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta MDA:ssa, entesiittien häviämisessä eikä daktyliittien häviämisessä viikoilla 24/56.</p> <p><sup>a</sup> Potilaat, joilla oli entesiittejä lähtötilanteessa (n = 241, 270 ja 265 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 144 ja 133 SELECT-PsA 2:ssa)</p> <p><sup>b</sup> Potilaat, joilla oli daktyliittejä lähtötilanteessa (n = 126, 136 ja 127 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 64 ja 55 SELECT-PsA 2:ssa)</p> <p><sup>c</sup> Potilaat, joilla oli psoriaasia <math>\geq 3</math> % kehon pinta-alasta (BSA) lähtötilanteessa (n = 211, 214 ja 211 SELECT-PsA 1:ssä ja n = 131 ja 130 SELECT-PsA 2:ssa)</p> <p><sup>d</sup> ensisijainen päätetapahtuma</p> <p><sup>e</sup> multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo <math>\leq 0,001</math> vs. lume</p> <p><sup>f</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo <math>\leq 0,001</math> vs. adalimumabi (noninferioriteettitesti)</p> |  |                          |             |                           |                          |

### Radiografinen vaste

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

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

**Taulukko 9 Radiografiset muutokset SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa**

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

*Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset*

SELECT-PsA 1 -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevästi parantunut fyysinen toimintakyky lähtötilanteeseen verrattuna HAQ-DI-mittarilla arvioituna viikolla 12 (-0,42 [95 %:n lv: -0,47; -0,37]) lumelääkkeeseen verrattuna (-0,14 [95 %:n lv: -0,18; -0,09]); adalimumabihoitoa saaneilla potilailla paranema oli -0,34 (95 %:n lv: -0,38; -0,29). SELECT-PsA 2 -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin tilastollisesti merkitsevä paranema lähtötilanteeseen verrattuna HAQ-DI-mittarilla viikolla 12 (-0,30 [95 %:n lv: -0,37; -0,24]) lumelääkkeeseen verrattuna (-0,10 [95 %:n lv: -0,16; -0,03]). Paranema fyysisessä toimintakyvyssä säilyi viikkoon 56 asti molemmissa tutkimuksissa.

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

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

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

*Aksiaalinen spondylartriitti**Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti*

Kerran vuorokaudessa otettavan upadasitinibi 15 mg -hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa tutkittavat olivat iältään vähintään 18-vuotiaita ja sairastivat aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) oli 52 viikkoa kestänyt lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistui 314 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja jotka olivat joko saaneet riittämättömän vasteen vähintään kahdelle tulehduskipulääkkeelle tai eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joille ne olivat vasta-aiheisia. Potilailla tuli olla objektiivisia inflammaation merkkejä todettavissa kohonneena C-reaktiivisen proteiinin arvona (CRP) (määritelty viitealueen ylärajan ylittämiseksi), ja/tai sakroiliittinä magneettikuvissa kuitenkin ilman selkeää

radiografista näyttöä risti-suoliluunivelten rakenteellisista vaurioista. Potilailla oli aktiivinen tauti, eli määritelmän mukaisesti BASDAI-pisteinä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  sekä potilaan arvioiman selkävivun pisteinä  $\geq 4$  numeerisella arviointiasteikolla (Numerical Rating Scale, NRS) 0–10 seulonta- ja lähtötasokäynneillä tarkasteltuna. Lähtötilanteessa potilailla oli ollut röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireita keskimäärin 9,1 vuoden ajan, ja 29,1 % potilaista sai samanaikaisesti tavanomaista synteettistä tautiprosessiin vaikuttavaa reumalääkettä. Potilaista 32,9 %:lla oli riittämätön vaste hoitoon tautiprosessiin vaikuttavalla biologisella reumalääkkeellä tai he eivät sietäneet sitä. Potilaat saivat kerran vuorokaudessa joko 15 mg upadasitinibia tai lumelääkettä. Viikolla 52 kaikki lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirtyivät samaan upadasitinibia 15 mg kerran vuorokaudessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS40-vasteen (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) viikolla 14. Tutkimukseen kuului pitkäaikainen jatkovaihe, enintään 2 vuotta. Tähän mennessä esitettävää tietoa tehosta on saatavilla vasta viikkoon 14 saakka.

### Kliininen vaste

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

Upadasitinibi 15 mg -hoito sai aikaan paraneman yksittäisissä ASAS-vasteen osa-alueissa (potilaan yleisarvio taudin aktiivisuudesta, selkävivun kokonaisarvio, inflammaatio ja toimintakyky) sekä muissa sairauden aktiivisuutta kuvaavissa mittareissa (mm. hs-CRP) lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

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

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

| Hoitoryhmä  | Lume                           | UPA 15 mg                         |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| N   | 157                            | 156                               |
| <b>ASAS40, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>a</sup></b>  |                                |                                   |
| Viikko 14   | 22,5 (16,0; 29,1)              | 44,9 (37,1; 52,7)                 |
| Ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)   | 22,2 (12,1; 32,3) <sup>b</sup> |                                   |
| <b>ASAS20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>a</sup></b>  |                                |                                   |
| Viikko 14   | 43,8 (36,0; 51,5)              | 66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>    |
| <b>ASAS osittainen remissio, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |                                |                                   |
| Viikko 14   | 7,6 (3,5; 11,8)                | 18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>    |
| <b>BASDAI 50, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>   |                                |                                   |
| Viikko 14   | 22,1 (15,5; 28,6)              | 42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>    |
| <b>Muutos lähtötilanteesta ASDAS-CRP:ssä (95 %:n lv)</b>  |                                |                                   |
| Viikko 14   | -0,71 (-0,85; -0,56)           | -1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup> |
| <b>ASDAS inaktiivinen tauti, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |                                |                                   |
| Viikko 14   | 5,2 (1,7; 8,7)                 | 14,1 (8,6; 19,6) <sup>c</sup>     |
| <b>ASDAS matala tautiaktiivisuus, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>   |                                |                                   |
| Viikko 14   | 18,3 (12,2; 24,4)              | 42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>    |
| Lyhenteet: ASAS20 (tai ASAS40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society $\geq 20$ %:n (tai $\geq 40$ %:n) paranema; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; UPA = upadasitinibi |                                |                                   |
| <sup>a</sup> ASAS20 (tai ASAS40) -vaste on määritelty $\geq 20$ %:n ( $\geq 40$ %:n) paranemana sekä $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) yksikön absoluuttisena paranemana lähtötilanteesta (vaihteluväli 0–10) $\geq 3$ osa alueessa 4:stä (potilaan   |                                |                                   |

yleisarvio, selkäkivun kokonaisarvio, toimintakyky ja inflammaatio) ilman pahenemista neljännessä osa-alueessa (paheneminen määriteltynä  $\geq 20$  %:n ja  $\geq 1$  yksikön pahenemisena ASAS20:ssä tai  $> 0$  yksikön pahenemisena ASAS40:ssä).

<sup>b</sup> multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo  $\leq 0,001$  upadasitinibi vs. lume

<sup>c</sup> multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo  $\leq 0,01$  upadasitinibi vs. lume

Binääristen päätetapahtumien osalta tulokset perustuvat NRI-imputointiin (non-responder imputation) yhdessä moni-imputoinnin kanssa. Jatkuvien päätetapahtumien osalta tulokset perustuvat pienimmän neliösumman keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta, ja menetelmässä käytetään sekamallia toistuvien mittausten analyysissä.

### *Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset*

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

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

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

### *Objektiivinen inflammaation arviointi*

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

### *Selkärankareuma (AS, röntgenpositiivinen aksiaalinen spondylartriitti)*

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

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

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



potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS40-vasteen (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) viikolla 14.

### Kliininen vaste

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

Upadasitinibi 15 mg -hoito sai aikaan paraneman yksittäisissä ASAS-vasteen osa-alueissa (potilaan yleinen sairauden aktiivisuuden arvio, selkäkivun kokonaisarvio, inflammaatio ja toimintakyky) sekä muissa sairauden aktiivisuutta kuvaavissa mittareissa (mm. hs-CRP) lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

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

**Taulukko 11 Kliininen vaste**

| Tutkimus   | SELECT-AXIS 1<br>bDMARD-naivi  |                                   | SELECT-AXIS 2 (AS)<br>bDMARD-IR |                                   |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|  | Lume                           | UPA 15 mg                         | Lume                            | UPA 15 mg                         |
| N  | 94                             | 93                                | 209                             | 211                               |
| <b>ASAS40, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>a, b</sup></b>    |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | 25,5 (16,7; 34,3)              | 51,6 (41,5; 61,8)                 | 18,2 (13,0; 23,4)               | 44,5 (37,8; 51,3)                 |
| Ero lumelääkkeeseen (95 %:n lv)  | 26,1 (12,6; 39,5) <sup>c</sup> |                                   | 26,4 (17,9; 34,9) <sup>c</sup>  |                                   |
| <b>ASAS20, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)<sup>a</sup></b>       |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | 40,4 (30,5; 50,3)              | 64,5 (54,8; 74,2) <sup>c</sup>    | 38,3 (31,7; 44,9)               | 65,4 (59,0; 71,8) <sup>c</sup>    |
| <b>ASAS osittainen remissio, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b> |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | 1,1 (0,0; 3,1)                 | 19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>    | 4,3 (1,6; 7,1)                  | 17,5 (12,4; 22,7) <sup>c</sup>    |
| <b>BASDAI 50, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>                |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | 23,4 (14,8; 32,0)              | 45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>    | 16,7 (11,7; 21,8)               | 43,1 (36,4; 49,8) <sup>c</sup>    |
| <b>Muutos lähtötilanteesta ASDAS-CRP:ssä (95 %:n lv)</b>               |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | -0,54 (-0,71; -0,37)           | -1,45 (-1,62; -1,28) <sup>c</sup> | -0,49 (-0,62; -0,37)            | -1,52 (-1,64; -1,39) <sup>c</sup> |
| <b>ASDAS inaktiivinen tauti, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b> |                                |                                   |                                 |                                   |
| Viikko 14  | 0                              | 16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>     | 1,9 (0,1; 3,8)                  | 12,8 (8,3; 17,3) <sup>c</sup>     |

| <b>ASDAS matala tautiaktiivisuus, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |                  |                                |                  |                                |
|--|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Viikko 14  | 10,6 (4,4; 16,9) | 49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup> | 10,1 (6,0; 14,2) | 44,1 (37,4; 50,8) <sup>c</sup> |
| <b>ASDAS merkittävä paranema, potilaiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |                  |                                |                  |                                |
| Viikko 14  | 5,3 (0,8; 9,9)   | 32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup> | 4,8 (1,9; 7,7)   | 30,3 (24,1; 36,5) <sup>e</sup> |
| <p><sup>a</sup> ASAS20 (tai ASAS40) -vaste on määritelty <math>\geq 20</math> %:n (<math>\geq 40</math> %:n) paranemana sekä <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) yksikön absoluuttisena paranemana lähtötilanteesta (vaihteluväli 0–10) <math>\geq 3</math> osa-alueessa 4:stä (potilaan yleinen arvio, selkävun kokonaisarvio, toimintakyky ja inflammaatio) ilman pahenemista neljännessä osa-alueessa (määriteltynä <math>\geq 20</math> %:n ja <math>\geq 1</math> yksikön pahenemisena ASAS20:ssä tai <math>&gt; 0</math> yksikön pahenemisena ASAS40:ssä).</p> <p><sup>b</sup> ensisijainen päätetapahtuma</p> <p><sup>c</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo <math>\leq 0,001</math> vs. lume</p> <p><sup>d</sup> upadasitinibin multiplisiteetin suhteen kontrolloitu p-arvo <math>\leq 0,01</math> vs. lume</p> <p><sup>e</sup> vertailu ei multiplisiteetin suhteen kontrolloitu</p> <p><sup>f</sup> SELECT-AXIS 1 -tutkimuksen post-hoc-analyysi, ei multiplisiteetin suhteen kontrolloitu</p> <p>Binääristen päätetapahtumien osalta viikon 14 tulokset perustuvat SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa NRI-imputaatioon (non-responder imputation) ja SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa NRI-imputaatioon yhdessä moni-imputoinnin kanssa. Jatkuvien päätetapahtumien osalta viikon 14 tulokset perustuvat pienimmän neliösumman keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta käyttäen sekamallia toistuvien mittausten analyysissä.</p> |                  |                                |                  |                                |

SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa teho säilyi 2 vuoden ajan arvioituna taulukossa 11 esitettyjen päätetapahtumien perusteella.

#### *Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset*

Kummassakin tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä fyysisen toimintakyvyn paranema lumelääkkeeseen verrattuna arvioituna BASFI-pisteiden (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) muutoksena lähtötilanteesta viikolla 14. SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa havaittiin, että paranema BASFI-pisteissä säilyi 2 vuoden ajan.

SELECT-AXIS 2 (AS) -tutkimuksessa upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevä paraneminen sekä kokonaiselkävivussa että yöllisessä selkävivussa lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 14.

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

#### *Entesiitit*

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

#### *Selkärangan liikkuvuus*

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

#### *Objektiivinen inflammaation arviointi*

Inflammaation merkkejä arvioitiin magneettikuvauksella ja ilmaistiin muutoksena lähtötilanteesta selkärangan SPARCC-pisteissä. Kummassakin tutkimuksessa viikolla 14 havaittiin merkitsevä paranema selkärangan inflammaation merkeissä upadasitinibi 15 mg -hoitoa saaneilla potilailla

lumelääkkeeseen verrattuna. SELECT-AXIS 1 -tutkimuksessa havaittiin, että magneetikuvista todettu paranema inflammaatiassa säilyi 2 vuoden ajan.

### *Atooppinen ihottuma*

Kerran vuorokaudessa otettavien upadasitinibi 15 mg ja 30 mg -annosten tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ja AD UP) yhteensä 2 584 potilaalla (vähintään 12-vuotiaita). Upadasitinibia arvioitiin 344 nuorella ja 2 240 aikuisella keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavalla potilaalla, joiden vaste paikallislääkitykseen oli riittämätön. Potilaiden oli täytettävä lähtötilanteessa kaikki seuraavista kriteereistä: tutkijan yleisarvion pistemäärä (vIGA-AD)  $\geq$  3 atooppisen ihottuman yleisarvioinnissa (punoitus, kovettumat/näppylät ja vetistys/karstaisuus) vaikeusasteikolla 0–4 (pistemäärä suurenee vaikeusasteen myötä), ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavan EASI-mittarin (Eczema Area and Severity Index) pistemäärä  $\geq$  16 (yhteispistemäärä, jolla arvioidaan punoituksen, turvotuksen/näppylöiden, rikkoutumien ja jäkälöitymisen laajuutta ja vaikeusastetta 4:ssä eri kohdassa kehoa), ihottuma-alueen minimiosuus kehon pinta-alasta  $\geq$  10 % ja pahinta kutinaa kuvaavan numeerisen arviointiasteikon (Numerical Rating Scale, NRS) viikoittainen keskiarvo  $\geq$  4.

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

### *Lähtötilanteen ominaisuudet*

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

### *Kliininen vaste*

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

Merkittävästi suurempi osuus upadasitinibia 15 mg tai 30 mg saaneista potilaista saavutti vIGA-AD-pistemäärän 0 tai 1, EASI-75-vasteen tai  $\geq$  4 pisteen paraneman pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 16. Myös iho-oireiden ja kutinan nopea lievittyminen saavutettiin (ks. taulukko 12).

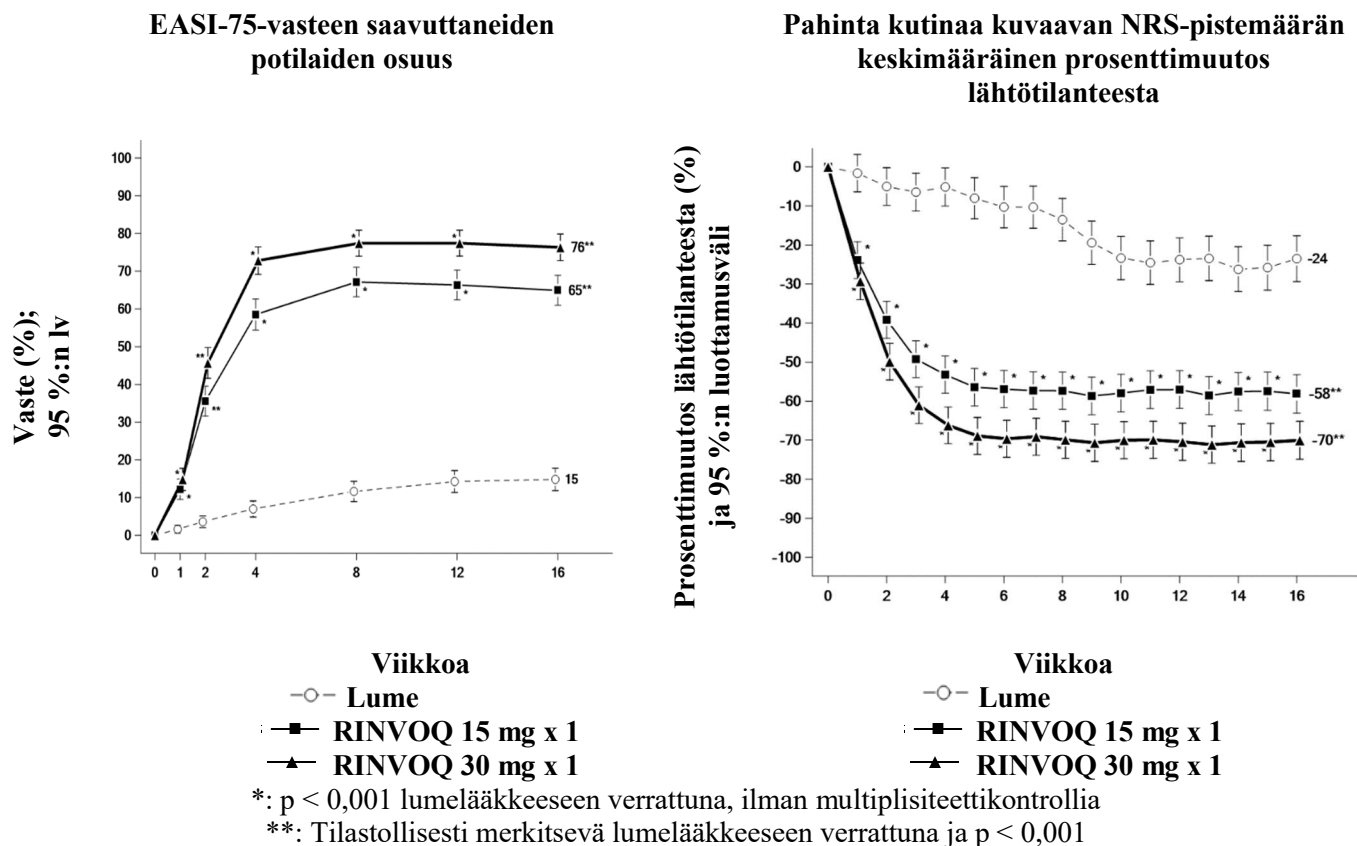
Kuvassa 1 esitetään EASI-75-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus ja keskimääräinen prosenttamuutos lähtötilanteesta pahinta kutinaa kuvaavalla NRS-asteikolla viikkoon 16 mennessä MEASURE UP 1- ja MEASURE UP 2 -tutkimuksissa.

### **Taulukko 12 Upadasitinibin tehoa koskevat tulokset**

| Tutkimus   | MEASURE UP 1 |              |              | MEASURE UP 2 |              |              | AD UP         |                       |                       |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
|            | Lume         | UPA<br>15 mg | UPA<br>30 mg | Lume         | UPA<br>15 mg | UPA<br>30 mg | Lume +<br>TCS | UPA<br>15 mg +<br>TCS | UPA<br>30 mg +<br>TCS |
| Hoitoryhmä |              |              |              |              |              |              |               |                       |                       |

|  |               |                            |                            |              |                            |                            |               |                            |                            |
|--|---------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| Satunnaistettujen tutkittavien määrä   | 281           | 281                        | 285                        | 278          | 276                        | 282                        | 304           | 300                        | 297                        |
| <b>Viikon 16 päätetapahtumat, vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>   |               |                            |                            |              |                            |                            |               |                            |                            |
| vIGA-AD 0/1 <sup>ab</sup><br>(rinnakkainen ensisijainen)   | 8<br>(5,12)   | 48 <sup>d</sup><br>(42,54) | 62 <sup>d</sup><br>(56,68) | 5<br>(2,7)   | 39 <sup>d</sup><br>(33,45) | 52 <sup>d</sup><br>(46,58) | 11<br>(7,14)  | 40 <sup>d</sup><br>(34,45) | 59 <sup>d</sup><br>(53,64) |
| EASI-75 <sup>a</sup><br>(rinnakkainen ensisijainen)  | 16<br>(12,21) | 70 <sup>d</sup><br>(64,75) | 80 <sup>d</sup><br>(75,84) | 13<br>(9,17) | 60 <sup>d</sup><br>(54,66) | 73 <sup>d</sup><br>(68,78) | 26<br>(21,31) | 65 <sup>d</sup><br>(59,70) | 77 <sup>d</sup><br>(72,82) |
| EASI-90 <sup>a</sup>   | 8<br>(5,11)   | 53 <sup>d</sup><br>(47,59) | 66 <sup>d</sup><br>(60,71) | 5<br>(3,8)   | 42 <sup>d</sup><br>(37,48) | 58 <sup>d</sup><br>(53,64) | 13<br>(9,17)  | 43 <sup>d</sup><br>(37,48) | 63 <sup>d</sup><br>(58,69) |
| EASI-100 <sup>a</sup>  | 2<br>(0,3)    | 17 <sup>d</sup><br>(12,21) | 27 <sup>d</sup><br>(22,32) | 1<br>(0,2)   | 14 <sup>d</sup><br>(10,18) | 19 <sup>d</sup><br>(14,23) | 1<br>(0,3)    | 12 <sup>c</sup><br>(8,16)  | 23 <sup>d</sup><br>(18,27) |
| Pahinta kutinaa kuvaava NRS-asteikko <sup>c</sup><br>(≥ 4 pisteen paranema)  | 12<br>(8,16)  | 52 <sup>d</sup><br>(46,58) | 60 <sup>d</sup><br>(54,66) | 9<br>(6,13)  | 42 <sup>d</sup><br>(36,48) | 60 <sup>d</sup><br>(54,65) | 15<br>(11,19) | 52 <sup>d</sup><br>(46,58) | 64 <sup>d</sup><br>(58,69) |
| <b>Alkuvaiheen päätetapahtumat, vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>   |               |                            |                            |              |                            |                            |               |                            |                            |
| EASI-75 <sup>a</sup><br>(Viikko 2)   | 4<br>(1,6)    | 38 <sup>d</sup><br>(32,44) | 47 <sup>d</sup><br>(42,53) | 4<br>(1,6)   | 33 <sup>d</sup><br>(27,39) | 44 <sup>d</sup><br>(38,50) | 7<br>(4,10)   | 31 <sup>d</sup><br>(26,36) | 44 <sup>d</sup><br>(38,50) |
| Pahinta kutinaa kuvaava NRS-asteikko<br>(≥ 4 pisteen paranema viikolla 1) <sup>e,f</sup>   | 0<br>(0,1)    | 15 <sup>d</sup><br>(11,19) | 20 <sup>d</sup><br>(15,24) | 1<br>(0,2)   | 7 <sup>d</sup><br>(4,11)   | 16 <sup>d</sup><br>(11,20) | 3<br>(1,5)    | 12 <sup>d</sup><br>(8,16)  | 19 <sup>d</sup><br>(15,24) |
| <p>Lyhenteet: UPA= upadasitinibi (RINVOQ); TCS = paikalliskortikosteroidi</p> <p>Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta. Niiden tutkittavien määrä ja prosenttiosuus, jotka rescue-lääkityksen vuoksi imputoitiin viikolla 16 ei-vasteen saaneiksi EASI-75:n ja vIGA-AD 0/1:n osalta lumelääke-, upadasitinibi 15 mg – ja upadasitinibi 30 mg -ryhmässä, oli 132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %) MEASURE UP 1 -tutkimuksessa, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) MEASURE UP 2 -tutkimuksessa ja 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %) AD UP -tutkimuksessa.</p> <p><sup>a</sup> Perustuu satunnaistettujen tutkittavien määrään</p> <p><sup>b</sup> Vasteen saamisen määritelmänä oli vIGA-AD-pistemäärä 0 tai 1 (”oireeton” tai ”lähes oireeton”) ja ≥ 2 pisteen vähenemä järjestysasteikolla 0–4</p> <p><sup>c</sup> Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 4)</p> <p><sup>d</sup> Tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna ja p &lt; 0,001</p> <p><sup>e</sup> p &lt; 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna, ilman multiplisiteettikontrollia</p> <p><sup>f</sup> MEASURE UP 1- ja MEASURE UP 2 -tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä paranema lumelääkkeeseen verrattuna jopa jo 1 päivän kuluttua upadasitinibi 30 mg -hoidon aloittamisesta ja 2 päivän kuluttua upadasitinibi 15 mg -hoidon aloittamisesta</p> |               |                            |                            |              |                            |                            |               |                            |                            |

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



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

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

*Elämänlaatu / potilaiden ilmoittamat hoitotulokset*

**Taulukko 13 Upadasitinibiin liittyvät potilaiden ilmoittamat hoitotulokset viikolla 16**

| Tutkimus   | MEASURE UP 1 |                         |                         | MEASURE UP 2 |                         |                         |
|--|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
|  | Lume         | UPA 15 mg               | UPA 30 mg               | Lume         | UPA 15 mg               | UPA 30 mg               |
| Hoitoryhmä   |              |                         |                         |              |                         |                         |
| Satunnaistettujen tutkittavien määrä                         | 281          | 281                     | 285                     | 278          | 276                     | 282                     |
| <b>Vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>          |              |                         |                         |              |                         |                         |
| ADerm-SS – ihon kipu (≥ 4 pisteen paranema) <sup>a</sup>     | 15 (10,20)   | 54 <sup>c</sup> (47,60) | 63 <sup>c</sup> (57,69) | 13 (9,18)    | 49 <sup>c</sup> (43,56) | 65 <sup>c</sup> (59,71) |
| ADerm-IS – nukkuminen (≥ 12 pisteen paranema) <sup>a,b</sup> | 13 (9,18)    | 55 <sup>c</sup> (48,62) | 66 <sup>c</sup> (60,72) | 12 (8,17)    | 50 <sup>c</sup> (44,57) | 62 <sup>c</sup> (56,69) |
| DLQI 0/1 <sup>c</sup>  | 4 (2,7)      | 30 <sup>c</sup> (25,36) | 41 <sup>c</sup> (35,47) | 5 (2,7)      | 24 <sup>c</sup> (19,29) | 38 <sup>c</sup> (32,44) |

|   |              |                            |                            |              |                            |                            |
|---|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| Ahdistuneisuus HADS-asteikolla < 8 ja masennus HADS-asteikolla < 8 <sup>d</sup> | 14<br>(8,20) | 46 <sup>e</sup><br>(37,54) | 49 <sup>e</sup><br>(41,57) | 11<br>(6,17) | 46 <sup>e</sup><br>(38,54) | 56 <sup>e</sup><br>(48,64) |
|---|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|

Lyhenteet: UPA = upadasitinibi (RINVOQ); DLQI = terveyteen liittyvä elämänlaatu (Dermatology Life Quality Index); HADS = ahdistuneisuutta ja masennusta kuvaava asteikko (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta

Määritetyt kynnyksarvot vastaavat pienintä kliinisesti merkittävää eroa (MCID), jota käytettiin vasteen määrittämiseen.

<sup>a</sup> Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden arvioinnin pistemäärä lähtötilanteessa > MCID).

<sup>b</sup> ADerm-IS – nukkuminen -mittarilla arvioidaan atooppisesta ihottumasta johtuvia nukahtamisvaikeuksia, univaikutuksia ja yöheräämisiä.

<sup>c</sup> Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden DLQI-pistemäärä lähtötilanteessa > 1).

<sup>d</sup> Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden ahdistuneisuus HADS-asteikolla ≥ 8 ja masennus HADS-asteikolla ≥ 8 lähtötilanteessa)

<sup>e</sup> Tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna ja p < 0,001

### *Haavainen paksusuolitulehdus*

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

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

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

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

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

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio aMS-pistemäärän perusteella viikolla 8. Taulukossa 14 esitetään ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat, mukaan lukien kliininen vaste, limakalvon paraneminen, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen sekä limakalvon syvä paraneminen.

**Taulukko 14 Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätapahtumat täyttäneiden potilaiden osuudet viikolla 8 induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa UC-1 ja UC-2**

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

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

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

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

<sup>a</sup>aMS-pisteytyksen mukaan: SFS  $\leq 1$  eikä lähtöarvoa suurempi, RBS = 0, ES  $\leq 1$  ilman kosketusverenvuotoa

<sup>b</sup>aMS-pisteytyksen mukaan:  $\geq 2$  pisteen vähenemä ja  $\geq 30$  % lähtöarvosta sekä RBS-pistemäärän vähenemä  $\geq 1$  pisteellä lähtöarvosta tai absoluuttinen RBS-pistemäärä  $\leq 1$ .

<sup>c</sup>ES  $\leq 1$  ilman kosketusverenvuotoa

<sup>d</sup>ES  $\leq 1$  ilman kosketusverenvuotoa ja Geboesin pisteet  $\leq 3,1$  (neutrofiilien infiltraatio  $< 5$  %:iin kryptista, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta)

<sup>e</sup>ES = 0, Geboesin pisteet  $< 2$  (ei neutrofiileja kryptissa tai lamina propriaassa, ei eosinofiilimäärän nousua, ei kryptien tuhoutumista, eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta)

### *Taudin aktiivisuus ja oireet*

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

### *Pidennetty induktiohoito*

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

### *Ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (UC-3)*

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

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

Taulukossa 15 esitetään tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat, mukaan lukien kliinisen remission säilyminen, kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa, limakalvon paraneminen, histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen sekä limakalvon syvä paraneminen.



**Taulukko 15 Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 52 ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa UC-3**

|   | Lume<br>N = 149  | UPA<br>15 mg<br>N = 148 | UPA<br>30 mg<br>N = 154 | Hoitoero<br>15 mg vs.<br>lume<br>(95 %:n lv) | Hoitoero<br>30 mg vs.<br>lume<br>(95 %:n lv) |
|---|------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|
| <b>Kliininen remissio<sup>a</sup></b>                               | 12,1 %           | 42,3 %                  | 51,7 %                  | 30,7 %*<br>(21,7; 39,8)                      | 39,0 %*<br>(29,7; 48,2)                      |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut <sup>+</sup>                  | 7,5 %            | 40,5 %                  | 49,1 %                  | 33,0 %                                       | 41,6 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista <sup>+</sup>           | 17,6 %           | 43,9 %                  | 54,0 %                  | 26,3 %                                       | 36,3 %                                       |
| <b>Kliinisen remission säilyminen<sup>b</sup></b>                   | N = 54<br>22,2 % | N = 47<br>59,2 %        | N = 58<br>69,7 %        | 37,4 %*<br>(20,3; 54,6)                      | 47,0 %*<br>(30,7; 63,3)                      |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut                               | N = 22<br>13,6 % | N = 17<br>76,5 %        | N = 20<br>73,0 %        | 62,8 %                                       | 59,4 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista                        | N = 32<br>28,1 % | N = 30<br>49,4 %        | N = 38<br>68,0 %        | 21,3 %                                       | 39,9 %                                       |
| <b>Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa<sup>c</sup></b>   | N = 54<br>22,2 % | N = 47<br>57,1 %        | N = 58<br>68,0 %        | 35,4 %*<br>(18,2; 52,7)                      | 45,1 %*<br>(28,7; 61,6)                      |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut                               | N = 22<br>13,6 % | N = 17<br>70,6 %        | N = 20<br>73,0 %        | 57,0 %                                       | 59,4 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista                        | N = 32<br>28,1 % | N = 30<br>49,4 %        | N = 38<br>65,4 %        | 21,3 %                                       | 37,2 %                                       |
| <b>Limakalvon paraneminen<sup>d</sup></b>                           | 14,5 %           | 48,7 %                  | 61,6 %                  | 34,4 %*<br>(25,1; 43,7)                      | 46,3 %*<br>(36,7; 55,8)                      |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut <sup>+</sup>                  | 7,8 %            | 43,3 %                  | 56,1 %                  | 35,5 %                                       | 48,3 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista <sup>+</sup>           | 22,5 %           | 53,6 %                  | 66,6 %                  | 31,1 %                                       | 44,1 %                                       |
| <b>Histologis-endoskooppinen limakalvon paraneminen<sup>e</sup></b> | 11,9 %           | 35,0 %                  | 49,8 %                  | 23,8 %*<br>(14,8; 32,8)                      | 37,3 %*<br>(27,8; 46,8)                      |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut <sup>+</sup>                  | 5,2 %            | 32,9 %                  | 47,6 %                  | 27,7 %                                       | 42,4 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista <sup>+</sup>           | 20,0 %           | 36,9 %                  | 51,8 %                  | 16,9 %                                       | 31,8 %                                       |
| <b>Limakalvon syvä paraneminen<sup>f</sup></b>                      | 4,7 %            | 17,6 %                  | 19,0 %                  | 13,0 %*<br>(6,0; 20,0)                       | 13,6 %*<br>(6,6; 20,6)                       |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut <sup>+</sup>                  | 2,5 %            | 17,2 %                  | 16,1 %                  | 14,7 %                                       | 13,6 %                                       |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista <sup>+</sup>           | 7,5 %            | 18,0 %                  | 21,6 %                  | 10,6 %                                       | 14,2 %                                       |

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

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

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

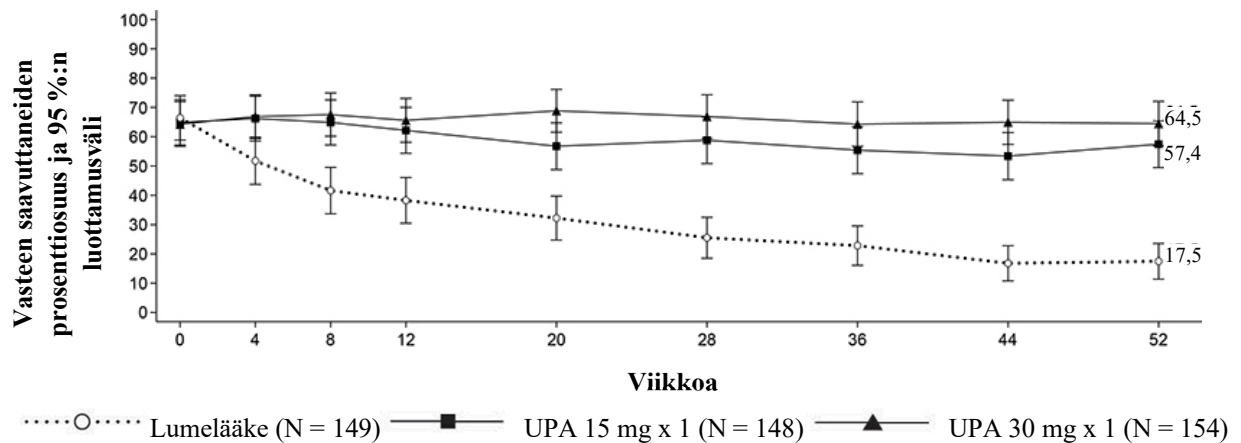
<sup>a</sup>aMS-pisteytyksen mukaan: SFS ≤ 1 eikä lähtöarvoa suurempi, RBS = 0, ES ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa

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

### Taudin oireet

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

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



### Endoskooppinen arviointi

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

### Elämänlaatu

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

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

### *Crohnin tauti*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Taudin kliininen aktiivisuus ja oireet*

Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli kliinisen remission lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12 (taulukko 16). Hoito tehosi nopeasti, ja teho saavutettiin jo viikolla 2 (taulukko 16).

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

### Endoskooppinen arviointi

Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli endoskooppisen vasteen lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12 (taulukko 16). Tutkimuksissa CD-1 ja CD-2 suurempi osuus upadasitinibi 45 mg -hoitoa saaneista potilaista (14 % ja 19 % vastaavasti) saavutti SES-CD-pisteet 0–2 lumelääkettä saaneisiin verrattuna (0 % ja 5 % vastaavasti).

**Taulukko 16 Ensisijaiset ja muut tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa CD-1 ja CD-2**

| Tutkimus  | CD-1<br>(U-EXCEED) |                         |                            | CD-2<br>(U-EXCEL) |                         |                            |
|---|--------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------|
|   | Lume<br>N = 171    | UPA<br>45 mg<br>N = 324 | Hoitoero<br>(95 %:n<br>lv) | Lume<br>N = 176   | UPA<br>45 mg<br>N = 350 | Hoitoero<br>(95 %:n<br>lv) |
| <b>Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat viikolla 12</b>        |                    |                         |                            |                   |                         |                            |
| <b>Kliininen remissio<sup>a</sup></b>                               | 14 %               | 40 %                    | 26 %<br>(19, 33)*          | 22 %              | 51 %                    | 29 %<br>(21, 36)*          |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut                               |                    |                         |                            | N = 78<br>14 %    | N = 161<br>47 %         | 33 %<br>(22, 44)           |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista                        |                    |                         |                            | N = 98<br>29 %    | N = 189<br>54 %         | 26 %<br>(14, 37)           |
| <b>Endoskooppinen vaste<sup>b</sup></b>                             | 4 %                | 35 %                    | 31 %<br>(25, 37)*          | 13 %              | 46 %                    | 33 %<br>(26, 40)*          |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut                               |                    |                         |                            | N = 78<br>9 %     | N = 161<br>38 %         | 29 %<br>(19, 39)           |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista                        |                    |                         |                            | N = 98<br>16 %    | N = 189<br>52 %         | 36 %<br>(25, 46)           |
| <b>Muut päätetapahtumat viikolla 12</b>                             |                    |                         |                            |                   |                         |                            |
| <b>CDAI:n mukainen kliininen remissio<sup>c</sup></b>               | 21 %               | 39 %                    | 18 %<br>(10, 26)*          | 29 %              | 49 %                    | 21 %<br>(13, 29)*          |
| <b>Kliininen vaste (CR-100)<sup>d</sup></b>                         | 27 %               | 51 %                    | 23 %<br>(14, 31)*          | 37 %              | 57 %                    | 20 %<br>(11, 28)*          |
| <b>Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa<sup>a,c</sup></b> | N = 60<br>7 %      | N = 108<br>37 %         | 30 %<br>(19, 41)*          | N = 64<br>13 %    | N = 126<br>44 %         | 33 %<br>(22, 44)*          |
| <b>Endoskooppinen remissio<sup>f</sup></b>                          | 2 %                | 19 %                    | 17 %<br>(12, 22)*          | 7 %               | 29 %                    | 22 %<br>(16, 28)*          |
| <b>Limakalvon paraneminen<sup>g</sup></b>                           | N = 171<br>0 %     | N = 322<br>17 %         | 17 %<br>(13, 21)***        | N = 174<br>5 %    | N = 349<br>25 %         | 20 %<br>(14, 25)***        |
| <b>Alkuvaiheen päätetapahtumat</b>                                  |                    |                         |                            |                   |                         |                            |
| <b>Kliininen remissio viikolla 4<sup>a</sup></b>                    | 9 %                | 32 %                    | 23 %<br>(17, 30)*          | 15 %              | 36 %                    | 21 %<br>(14, 28)*          |
| <b>CR-100 viikolla 2<sup>d</sup></b>                                | 12 %               | 33 %                    | 21 %<br>(14, 28)*          | 20 %              | 32 %                    | 12 %<br>(4, 19)**          |
| Lyhenteet: Lume = lumelääke, UPA = upadasitinibi                    |                    |                         |                            |                   |                         |                            |
| * p < 0,001, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)                        |                    |                         |                            |                   |                         |                            |
| ** p < 0,01, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)                        |                    |                         |                            |                   |                         |                            |

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

<sup>a</sup> Keskimääräinen päivittäinen SF-luku  $\leq 2,8$  ja keskimääräiset päivittaiset APS-pisteet  $\leq 1,0$  eikä kumpikaan lähtöarvoa suurempi

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

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä lähtötilanteesta

<sup>e</sup> Steroidia lähtötilanteessa käytävillä potilailla steroidin lopettaminen ja kliinisen remission saavuttaminen

<sup>f</sup> SES-CD  $\leq 4$  ja vähintään 2 pisteen vähenemä lähtötilanteesta, eivätkä missään alaosiossa pisteet olleet > 1 yksittäisen muuttujan suhteen

<sup>g</sup> SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteet 0 potilailla, joiden SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteiden lähtöarvo oli  $\geq 1$

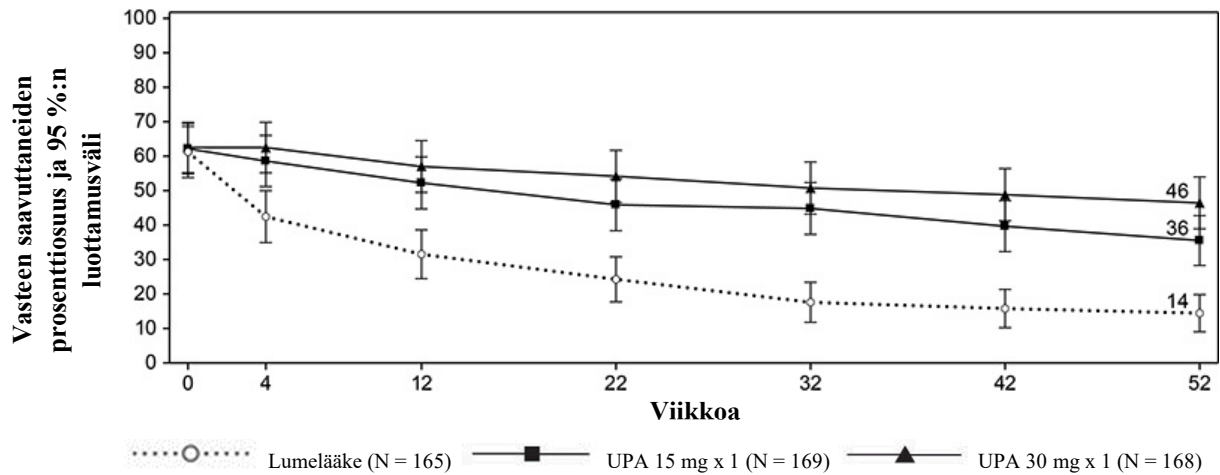
### Ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (CD-3)

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

#### *Taudin kliininen aktiivisuus ja oireet*

Upadasitinibi 15 mg- tai 30 mg -hoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman eli kliinisen remission lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 52 (kuva 3, taulukko 17).

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



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

**Taulukko 17 Ensisijaiset ja muut tehon päätetapahtumat saavuttaneiden potilaiden osuudet ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa CD-3**

| Hoitoryhmä | Lume <sup>+</sup><br>N = 165 | UPA<br>15 mg<br>N = 169 | UPA<br>30 mg<br>N = 168 | Hoitoero<br>15 mg vs.<br>lume<br>(95 %:n lv) | Hoitoero<br>30 mg vs.<br>lume<br>(95 %:n lv) |
|------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|
|            |                              |                         |                         |  |  |

| <b>Rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat</b>   |                 |                 |                 |                    |                     |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <b>Kliininen remissio<sup>a</sup></b>  | 14 %            | 36 %            | 46 %            | 22 %<br>(14, 30)*  | 32 %<br>(23, 40)*   |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut  | N = 126<br>9 %  | N = 124<br>32 % | N = 127<br>43 % | 24 %<br>(14, 33)   | 34 %<br>(24, 44)    |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista   | N = 39<br>33 %  | N = 45<br>44 %  | N = 41<br>59 %  | 12 %<br>(-9, 33)   | 26 %<br>(5, 47)     |
| <b>Endoskooppinen vaste<sup>b</sup></b>  | 7 %             | 28 %            | 40 %            | 21 %<br>(14, 28)*  | 34 %<br>(26, 41)*   |
| Aiempi biologinen hoito epäonnistunut  | N = 126<br>4 %  | N = 124<br>23 % | N = 127<br>39 % | 19 %<br>(11, 27)   | 35 %<br>(26, 44)    |
| Ei aiempaa biologisen hoidon epäonnistumista   | N = 39<br>18 %  | N = 45<br>40 %  | N = 41<br>44 %  | 22 %<br>(3, 41)    | 26 %<br>(7, 45)     |
| <b>Muut päätetapahtumat</b>  |                 |                 |                 |                    |                     |
| <b>CDAI:n mukainen kliininen remissio<sup>c</sup></b>  | 15 %            | 37 %            | 48 %            | 24 %<br>(15, 32)*  | 33 %<br>(24, 42)*   |
| <b>Kliininen vaste (CR-100)<sup>d</sup></b>  | 15 %            | 41 %            | 51 %            | 27 %<br>(18, 36)*  | 36 %<br>(28, 45)*   |
| <b>Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa<sup>a,e</sup></b>  | 14 %            | 35 %            | 45 %            | 21 %<br>(13, 30)*  | 30 %<br>(21, 39)*   |
| <b>Kliinisen remission säilyminen<sup>a,f</sup></b>  | N = 101<br>20 % | N = 105<br>50 % | N = 105<br>60 % | 32 %<br>(20, 44)*  | 40 %<br>(28, 52)*   |
| <b>Endoskooppinen remissio<sup>g</sup></b>   | 5 %             | 19 %            | 29 %            | 14 %<br>(8, 21)*   | 24 %<br>(16, 31)*   |
| <b>Limakalvon paraneminen<sup>h</sup></b>  | N = 164<br>4 %  | N = 167<br>13 % | N = 168<br>24 % | 10 %<br>(4, 16)*** | 21 %<br>(14, 27)*** |
| <b>Syvä remissio<sup>a,i</sup></b>   | 4 %             | 14 %            | 23 %            | 10 %<br>(4, 16)**  | 18 %<br>(11, 25)*   |
| <p>Lyhenteet: Lume = lumelääke, UPA = upadasitinibi<br/> <sup>+</sup> Lumelääkeryhmä koostui potilaista, jotka saavuttivat SF-/APS-kriteerien mukaisen kliinisen vasteen upadasitinibi 45 mg -hoidolla induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lopussa ja jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ylläpito-hoidon alussa<br/> * p &lt; 0,001, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)<br/> ** p &lt; 0,01, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)<br/> *** nimellinen p-arvo &lt; 0,001 UPA vs. lume, mukautettu hoitoero (95 %:n lv)<br/> <sup>a</sup> Keskimääräinen päivittäinen SF-luku ≤ 2,8 ja keskimääräiset päivittäiset APS-pisteet ≤ 1,0 eikä kumpikaan lähtöarvoa suurempi<br/> <sup>b</sup> SES-CD:n vähenemä &gt; 50 % induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta (tai mikäli potilaan SES-CD:n lähtöarvo oli 4 induktiohoitoa koskevassa tutkimuksessa, vähintään 2 pisteen vähenemä induktiohoitoa koskevan tutkimuksen lähtöarvosta)<br/> <sup>c</sup> CDAI &lt; 150<br/> <sup>d</sup> CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä lähtötilanteesta<br/> <sup>e</sup> Ilman kortikosteroidihoitoa 90 päivän ajan ennen viikkoa 52 ja kliinisen remission saavuttaminen. Induktiohoidon lähtötilanteessa kortikosteroidihoitoa saaneiden potilaiden osajoukossa 38 % (N = 63) upadasitinibi 15 mg -ryhmässä, 38 % (N = 63) upadasitinibi 30 mg -ryhmässä ja 5 % (N = 61) lumelääkeryhmässä oli ilman kortikosteroidihoitoa 90 päivän ajan ennen viikkoa 52 ja saavutti kliinisen remission<br/> <sup>f</sup> Määritellään kliinisen remission saavuttamiseksi viikolla 52 potilailla, jotka olivat saavuttaneet kliinisen remission ylläpitohoitoa koskevaan tutkimukseen siirtyessään<br/> <sup>g</sup> SES-CD ≤ 4 ja vähintään 2 pisteen vähenemä lähtötilanteesta, alaosioiden pisteet eivät olleet &gt; 1 minkään yksittäisen muuttujan suhteen<br/> <sup>h</sup> SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteet 0 potilailla, joiden SES-CD:n haavaista limakalvon pintaa kuvaavan alaosion pisteiden lähtöarvo oli ≥ 1</p> |                 |                 |                 |                    |                     |

## Kliininen remissio ja endoskooppinen remissio

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

### *Endoskooppinen arviointi*

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

### *Suoliston ulkopuolisten oireiden häviäminen*

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

### *Pelastushoito (Rescue treatment)*

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

### *Terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevat hoitotulokset*

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

### Pediatriset potilaat

Yhteensä 344 iältään 12–17-vuotiasta, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavaa nuorta satunnaistettiin kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa saamaan joko 15 mg (N = 114) tai 30 mg (N = 114) upadasitinibia tai vastaavaa lumelääkettä (N = 116) monoterapiana tai yhdessä paikalliskortikosteroidien kanssa. Teho oli yhdenmukainen nuorilla ja aikuisilla. Nuorten turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen vastaavanlainen kuin aikuisten, ja joidenkin haittatapahtumien, mukaan lukien neutropenian ja vyöruusun, esiintyvyyden lisääntyminen oli annosriippuvaista. Neutropenian esiintyvyys oli kummallakin annoksella hieman suurempaa nuorilla kuin aikuisilla.

Vyöruusun esiintyvyys oli nuorilla 30 mg:n annoksella vastaavanlaista kuin aikuisilla. 30 mg:n turvallisuutta ja tehoa nuorten hoidossa tutkitaan edelleen.

**Taulukko 18 Upadasitinibin tehoa koskevat tulokset nuorilla viikolla 16**

| Tutkimus   | MEASURE UP 1 |               | MEASURE UP 2 |               | AD UP            |                    |
|--|--------------|---------------|--------------|---------------|------------------|--------------------|
|  | Lume         | UPA<br>15 mg  | Lume         | UPA<br>15 mg  | Lume<br>+<br>TCS | UPA<br>15 mg + TCS |
| Satunnaistettujen nuorten tutkittavien määrä   | 40           | 42            | 36           | 33            | 40               | 39                 |
| <b>Vasteen saaneiden prosenttiosuus (95 %:n lv)</b>  |              |               |              |               |                  |                    |
| vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>   | 8<br>(0,16)  | 38<br>(23,53) | 3<br>(0,8)   | 42<br>(26,59) | 8<br>(0,16)      | 31<br>(16,45)      |
| EASI-75 <sup>a</sup>   | 8<br>(0,17)  | 71<br>(58,85) | 14<br>(3,25) | 67<br>(51,83) | 30<br>(16,44)    | 56<br>(41,72)      |
| Pahinta kutinaa kuvaava NRS-asteikko <sup>c</sup><br>(≥ 4 pisteen paranema)  | 15<br>(4,27) | 45<br>(30,60) | 3<br>(0,8)   | 33<br>(16,50) | 13<br>(2,24)     | 42<br>(26,58)      |
| Lyhenteet: UPA= upadasitinibi (RINVOQ); TCS = paikalliskortikosteroidi<br>Potilaat, jotka saivat rescue-lääkettä tai joilta puuttui tietoja, laskettiin potilaiksi, jotka eivät saavuttaneet vastetta.<br><sup>a</sup> Perustuu satunnaistettujen tutkittavien määrään<br><sup>b</sup> Vasteen saamisen määritelmänä vIGA-AD-pistemäärä 0 tai 1 ("oireeton" tai "lähes oireeton") ja ≥ 2 pisteen vähenemä järjestysasteikolla 0–4.<br><sup>c</sup> Tulokset arviointikelpoisten potilaiden osajoukossa (potilaat, joiden pahinta kutinaa kuvaava NRS-pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 4). |              |               |              |               |                  |                    |

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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



## Metabolia

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

## Eliminaatio

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

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Upadasitinibin AUC suureni lievää munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 18 %, keskivaikeaa vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 33 % ja vaikeaa vajaatoimintaa (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla 44 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Upadasitinibin C<sub>max</sub> oli normaalin munuaistoiminnan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä samaa luokkaa. Lievä tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kliinisesti oleellisesti upadasitinibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

Upadasitinibin farmakokinetiikka ja vakaan tilan pitoisuudet ovat samaa luokkaa atooppista ihottumaa sairastavilla aikuisilla ja 12–17-vuotiailla nuorilla. 30 kg – < 40 kg painavien nuorten annostus määritettiin populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla.

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

### *Potilaiden ominaisuudet*

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Upadasitinibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen altistuksilla, jotka olivat enintään 17-kertaisia urosrotilla ja 34-kertaisia naarasrotilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (maximum recommended human dose, MRHD) 45 mg nähden AUC-arvojen perusteella hedelmällisyyttä ja alkioiden varhaiskehitystä koskeneessa tutkimuksessa. Tässä hedelmällisyytutkimuksessa esiintyneen sikiöiden resorptioiden annosriippuvaisen lisääntymisen ja implantaation jälkeisten alkiokuolemien katsottiin rotalla liittyvän upadasitinibin kehitykseen kohdistuviin/teratogeenisiin vaikutuksiin. Haittavaikutuksia ei havaittu kliinisen altistuksen alittavilla altistuksilla (AUC-arvojen perusteella). Implantaation jälkeisiä alkiokuolemia havaittiin 9-kertaisilla altistuksilla ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen 45 mg nähden (AUC-arvojen perusteella).

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi  
Mannitoli  
Viinihappo  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

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

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

### RINVOQ 15 mg depottabletit

Depottabletit läpipainopakkauksessa: 2 vuotta

Depottabletit purkissa: 3 vuotta

### RINVOQ 30 mg depottabletit

Depottabletit läpipainopakkauksessa: 2 vuotta

Depottabletit purkissa: 3 vuotta

### RINVOQ 45 mg depottabletit

2 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

### RINVOQ 15 mg depottabletit

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### RINVOQ 30 mg depottabletit

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## RINVOO 45 mg depottabletit

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 joulukuu 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Ja

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
ALANKOMAAT

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

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

**Lääkärien koulutusmateriaaliin** on sisällyttävä:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaskortti

**Terveydenhuollon ammattilaisten oppaassa** on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

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

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

## **Tietoa upadasitinibin käytöstä keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoidossa**

### **30 mg:n upadasitinibiannos atooppisen ihottuman hoidossa**

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

### **Upadasitinibin käyttö vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoidossa**

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

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

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

Ohjeet haittatapahtumien ilmoittamiseen sisällytetään oppaaseen.

Ohjeet digitaalisen terveydenhuoltohenkilöstölle suunnatun materiaalin käyttämisestä sisällytetään oppaaseen tarvittaessa.



Potilaan tietopaketissa on oltava:

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Läpipainopakkauksen pahvikotelo (yksittäinen pahvikotelo)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (mukana blue box -tekstit)

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 84 depottablettia (kolme 28 depottabletin pakkausta)

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rinvoq 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Välipakkaus 84 tabletin monipakkaukselle (ei blue box -tekstejä)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 depottablettia.  
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

rinvoq 15 mg

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

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 tabletin ulkopakkaus

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 depottablettia

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rinvoq 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**49 tabletin sisäpakkaus (98 tabletin pakkaukselle)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

49 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

rinvoq 15 mg

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

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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AbbVie (logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Tablettipurkin pahvikotelo (30 ja 90 tabletin pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia  
90 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

rinqoq 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Tablettipurkin etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 15 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 15 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

Tärkeää avata

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie (logona)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen pahvikotelo (yksittäinen pahvikotelo)

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rinvoq 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 tabletin ulkopakkaus

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 depottablettia.

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rinvoq 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

49 tabletin sisäpakkaus (98 tabletin pakkaukselle)

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

49 depottablettia.

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1404/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rinvoq 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AbbVie (logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Tablettipurkin pahvikotelo (30 ja 90 tabletin pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 depottablettia  
90 depottablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

rinvoq 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Tablettipurkin etiketti

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 30 mg depottabletit  
upadasitinibi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 30 mg upadasitinibia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

Tärkeää avata

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie (logona)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen/tablettipurkin pahvikotelo

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 45 mg depottabletit  
upadasitinibi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia.

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

QR-koodi lisätään.

Lisätietoa RINVOQ-valmisteesta ja tukea valmisteen käyttöön saa osoitteesta [www.rinvoq.eu](http://www.rinvoq.eu)

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

rinvoq 45 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RINVOQ 45 mg depottabletit  
upadasitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AbbVie (logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su



## SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### Tablettipurkin etiketti

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RINVOQ 45 mg depottabletit  
upadasitinibi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää upadasitinibihemihydraattia vastaten 45 mg upadasitinibia

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

**Kuivausainetta ei saa niellä.**

Tärkeää avata

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

#### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie (logona)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**RINVOQ 15 mg depottabletit**

**RINVOQ 30 mg depottabletit**

**RINVOQ 45 mg depottabletit**

upadasitinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä RINVOQ on ja mihin sitä käytetään**

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

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

#### Nivelreuma

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

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

### Nivelpsoriaasi

RINVOQ-valmistetta käytetään nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten hoitoon. Nivelpsoriaasi on sairaus, joka aiheuttaa nivelten tulehdusreaktion ja psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, sinulle saatetaan ensin antaa muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin, sinulle annetaan RINVOQ-valmistetta joko ainoana hoitona tai yhdessä metotreksaatin kanssa nivelpsoriaasin hoitoon.

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

### Aksiaalinen spondylartriitti (röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja selkärangareuma)

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

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

### Atooppinen ihottuma

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

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

### Haavainen paksusuolitulehdus

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

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

### Crohnin tauti

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

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

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

### **Älä ota RINVOQ-valmistetta**

- jos olet allerginen upadasiinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea infektio (kuten keuhkokuume tai ihon bakteeri-infektio)

- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi
- jos sinulla on vaikeita maksavaivoja
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus, imetys ja ehkäisy).

### **Varoitukset ja varotoimet**

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

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

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

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

### **Verikokeet**

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

## **Läkkäät**

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

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

## **Lapset ja nuoret**

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

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

## **Muut lääkevalmisteet ja RINVOQ**

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

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

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

## **Raskaus, imetys ja ehkäisy**

### Raskaus

RINVOQ-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

### Imetys

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

### Raskauden ehkäisy

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

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

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

RINVOQ-valmisteella ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### 3. Miten RINVOQ-valmistetta otetaan

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

#### **Annostus**

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

Suositteltu annos on yksi 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

#### Atooppisen ihottuman hoito

##### *Aikuiset:*

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

Lääkäri saattaa suurentaa tai pienentää annostasi sen mukaan, miten lääke tehoaa.

##### *Iäkkäät:*

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

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

Suositteltu annos on yksi 15 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

#### Haavaisen paksusuolitulehduksen hoito

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

##### *Iäkkäät:*

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

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

#### Crohnin taudin hoito

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

##### *Iäkkäät:*

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

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

#### **Lääkkeen ottaminen**

- Tabletti niellään kokonaisena veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata, pureskella eikä pilkkoa ennen nielemistä, sillä se voi muuttaa elimistöön päätyvän lääkeaineen määrää.



- Jotta lääkkeenotto on helpompi muistaa, RINVOQ kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.
- Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- **Kuivausainetta ei saa niellä.**
- Vältä RINVOQ-hoidon aikana ruokia tai juomia, joissa on greippiä, sillä ne voivat suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä lääkeaineen määrää elimistössäsi.

### Jos otat enemmän RINVOQ-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

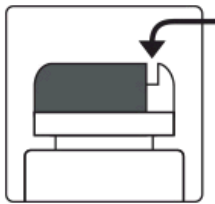
### Jos unohtat ottaa RINVOQ-valmistetta

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

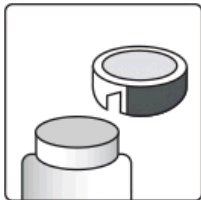
### Jos lopetat RINVOQ-valmisteen käytön

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

### Tablettipurkin avaaminen



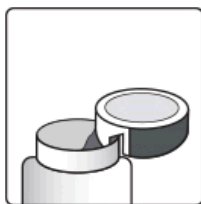
**Folion leikkuuterä** – tablettipurkin korkissa



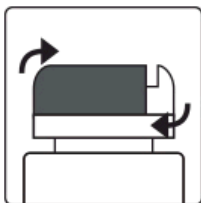
#### 1. Folion puhkaiseminen

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

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



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



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

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

##### **Vakavat haittavaikutukset**

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

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

##### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

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

- nielu- ja nenäinfektiot
- akne

##### **Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- ei-melanoomatyypinen ihosyöpä
- yskä
- kuume
- yskänrokko (huuliherpes)
- pahoinvointi
- kreatiiniinikinaasiarvojen suureneminen (todetaan verikokeessa)
- matalat veren valkosoluarvot (todetaan verikokeessa)
- kolesteroliarvojen suureneminen (tiettyjen rasvojen pitoisuuden suureneminen veressä), mikä todetaan verikokeessa
- maksaentsyymiarvojen suureneminen, mikä todetaan verikokeessa (maksavaivojen merkki)
- painonnousu
- karvatuppitulehdus (turvotus)
- influenssa
- anemia
- vatsakipu
- uupumus (epätavallinen väsymys ja heikkous)
- päänsärky
- nokkosihottuma
- virtsatietulehdus
- ihottuma

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

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

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. RINVOQ-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä RINVOQ sisältää**

Vaikuttava aine on upadasitinibi.

#### RINVOQ 15 mg depottabletit

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

#### RINVOQ 30 mg depottabletit

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

#### RINVOQ 45 mg depottabletit

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

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

### RINVOQ 15 mg depottabletit

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

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

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

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

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

### RINVOQ 30 mg depottabletit

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

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

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

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

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

### RINVOQ 45 mg depottabletit

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

Tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa tai tablettipurkeissa.

RINVOQ on saatavilla pakkauksissa, joissa on 28 depottablettia.

Yksi kalenteriläpipainopakkaus sisältää 7 tablettia.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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

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

QR-koodi lisätään

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

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt upadasitinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tiedot hypoglykemiasta diabetekseen hoitoa saavilla potilailla kirjallisuudesta, spontaaneista raporteista, mukaan lukien tapaukset, joilla on läheinen ajallinen suhde, positiivinen vaste lääkehoidon tauottamiseen, tapaukset, joissa diabeteslääkitys keskeytettiin tai annosta pienennettiin, todennäköinen toimintamekanismi ja mahdollinen luokkavaikutus huomioiden, PRAC katsoo, että syy-yhteys upadasitinibin ja diabetekseen hoitoa saavilla potilailla esiintyvän hypoglykemian välillä on vähintään kohtuudella vahvistettu. PRAC katsoi, että upadasitinibin valmistetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Upadasitinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että upadasitinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.