

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

RINVOQ 15 mg retard tabletta

15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

RINVOQ 45 mg retard tabletta

45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidrátot tartalmaz retard tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

RINVOQ 15 mg retard tabletta

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

RINVOQ 30 mg retard tabletta

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

RINVOQ 45 mg retard tabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

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

Arthritis psoriatica

A RINVOQ aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Axiális spondyloarthritis

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axSpA)

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

Spondylitis ankylopoetica (AS, radiológiailag igazolt axiális spondyloarthritis)

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

Atópiás dermatitis

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

Colitis ulcerosa

A RINVOQ közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak, akiknél megszűnik a terápiás válasz vagy akik intoleránsak a hagyományos terápiára vagy egy biológiai gyógyszerre.

Crohn-betegség

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis

Az upadacitinib javasolt adagja 15 mg, naponta egyszer.

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

Atópiás dermatitis

Felnőttek

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

- A 15 mg-os dózis javasolt azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a vénás thromboembolia (VTE), a súlyos cardiovascularis esemény (MACE) és a malignitások kockázata (lásd 4.4 pont).
- A napi egyszeri 30 mg-os dózis megfelelő lehet azoknál a betegeknél, akiknél az állapot általában magas betegségterheléssel jár, és akiknél nem nagyobb a VTE, a MACE és a malignitások kockázata (lásd 4.4 pont), valamint azoknál, akik nem reagálnak megfelelően a napi egyszeri 15 mg-os dózisa.
- A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni fenntartó dózisként.

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

Serdülők (12-től betöltött 18 éves korig)

Az upadacitinib javasolt adagja 15 mg naponta egyszer, a legalább 30 kg testtömegű serdülők esetében.

Egyidejűleg alkalmazott lokális kezelések

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

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

Colitis ulcerosa

Indukció

Az upadacitinib javasolt indukciós dózisa 45 mg naponta egyszer, 8 héten át. Azoknál a betegeknél, akiknél a 8. hétre nem jelentkezik megfelelő terápiás előny, a napi egyszeri 45 mg upadacitinib-kezelés további 8 hétig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont). Azoknak a betegeknél, akiknél 16. héten sem mutatkozik terápiás előny, abba kell hagyniuk az upadacitinib alkalmazását.

Fenntartó kezelés

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

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

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

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

Crohn-betegség

Indukció

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

Fenntartó kezelés

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

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

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

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

Interakciók

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

Az adagolás megkezdése

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

Az adagolás felfüggesztése

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

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

1. táblázat Laboratóriumi eredmények és monitorozási iránymutatás

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis

A 75 éves és idősebb betegekkel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre adatok.

Atópiás dermatitis

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

Colitis ulcerosa és Crohn-betegség

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

Vesekárosodás

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

2. táblázat Javasolt adag súlyos vesekárosodás esetén^a

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

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A RINVOQ biztonságosságát és hatásosságát a 12 évnél fiatalabb, atópiás dermatitisben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A 40 kg alatti testtömegű serdülők esetében nem állnak rendelkezésre klinikai expozícióra vonatkozó adatok (lásd 5.2 pont).

A RINVOQ biztonságosságát és hatásosságát rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában, axiális spondyloarthritisben, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Alkalmazás 65 éves és idősebb betegeknél

A tofacitinib (egy másik Janus-kináz- [JAK-] gátló) széles körű, randomizált vizsgálatának eredményeit figyelembe véve a 65 éves vagy ennél idősebb betegeknél nagyobb a MACE, a malignus

betegségek, a súlyos fertőzések és a bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázata, ezért az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó ennél a betegcsoportnál, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

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

Immunszuppresszív gyógyszerek

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

Súlyos fertőzések

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

Az upadacitinib-kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegnél, akinél aktív, súlyos fertőzés áll fenn, beleértve a lokális fertőzéseket is.

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

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

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

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

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

Tuberculosis

Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt a betegeket szűrni kell tuberculosisra (tbc). Az upadacitinib nem adható aktív tbc-fertőzésben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont). Az upadacitinib-kezelés

megkezdése előtt fontolóra kell venni a tbc-ellenes kezelés indítását azoknál a betegeknél, akik kórelőzményében korábban nem kezelt, látens tbc szerepel, vagy akiknél fennállnak a tbc-fertőzés kockázati tényezői.

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

Monitorozni kell a betegeknél a tuberculosisra utaló panaszokat és tünetek kialakulását, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tbc-teszt eredménye a kezelés megkezdése előtt negatív volt.

Vírus-reaktiváció

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

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

Vakcináció

Nem áll rendelkezésre adat az upadacitinibbel kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltásra adott válaszára vonatkozóan. Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása nem javasolt az upadacitinib-kezelés alatt vagy közvetlenül előtte. Az upadacitinib-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a betegeknél végezzék el az összes immunizációt – beleértve a profilaktikus zoster-oltásokat is – az érvényben lévő immunizációs irányelvek szerint (az adjuvált, rekombináns glikoprotein E herpes zoster vakcina és az inaktivált pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina [13-valens, adszorbeált] upadacitinibbel való egyidejű alkalmazásáról lásd az 5.1 pontot).

Malignus betegségek

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

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

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

Az olyan 65 éves és ennél idősebb betegeknél, akik már régóta dohányoznak vagy korábban tartósan dohányoztak, vagy akiknél fennállnak malignus betegségek kockázati tényezői (pl. fennálló vagy az anamnézisében szereplő malignus betegség), az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre egyéb megfelelő kezelési alternatíva.

Nem melanoma típusú bőrrák

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

Haematológiai eltérések

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

Gasztrointesztinális perforációk

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

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

Súlyos cardiovascularis események

Az upadacitinib klinikai vizsgálatában MACE-esetek előfordulását figyelték meg.

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

Következésképpen az olyan 65 éves és ennél idősebb betegeknel, akik régóta dohányoznak vagy korábban tartósan dohányoztak, vagy akiknek az anamnézisében atherosclerotikus cardiovascularis betegség szerepel, illetőleg akiknél fennállnak más cardiovascularis kockázati tényezők, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva.

Lipidek

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

Máj transzamináz emelkedés

A placebokezeléshez viszonyítva upadacitinib-kezelés mellett a májenzimszintek emelkedésének magasabb incidenciáját figyelték meg.

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

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

Vénás thromboembolia (VTE)

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

A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) egy nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában 50 éves és ennél idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises betegeknél dózisfüggően nagyobb arányban észleltek VTE-t – beleértve a mélyvénás thrombosit (MVT) és a pulmonalis embolisatiót (PE) – tofacitinibbel, mint TNF-gátlókkal.

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

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

Túlérzékenységi reakciók

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

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az upadacitinib farmakokinetikájára

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

Együttes alkalmazás CYP3A4-inhibitorokkal

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

Együttes alkalmazás CYP3A4-induktorokkal

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

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

Az upadacitinib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és az upadacitinib utolsó adagjának bevétele után még 4 hétig. A leánygyermek betegeket és/vagy szüleiket/gondviselőiket tájékoztatni kell arról, hogy szükséges értesíteniük a kezelőorvost, amennyiben a beteg első menstruációja bekövetkezik az upadacitinib alkalmazása idején.

Terhesség

Az upadacitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nem, vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az upadacitinib teratogén volt patkányoknál és nyulaknál; *in utero* expozíció esetén patkánymagzatoknál a csontokra, míg nyúlmagzatoknál a szívre fejtett ki káros hatást.

Az upadacitinib ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Ha egy beteg upadacitinib szedése alatt teherbe esik, a szülőket tájékoztatni kell a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatokról.

Szoptatás

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

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az upadacitinib alkalmazása nem javallott a szoptatás alatt. Az upadacitinib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

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

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

Az upadacitinib nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

hypercholesterinaemia (4,0%), a bronchitis (3,9%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (3,9%), a fáradtság (3,9%), a folliculitis (3,6%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (3,5%), a herpes simplex (3,2%) és az influenza (3,2%) voltak.

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

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

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a klinikai vizsgálatok tapasztalatain alapul.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). A

3. táblázatban látható előfordulási gyakoriságok a RINVOQ-kal reumatológiai betegségekben (15 mg), atópiás dermatitisben (15 mg és 30 mg), colitis ulcerosában (15 mg, 30 mg és 45 mg) vagy Crohn-betegségben (15 mg, 30 mg és 45 mg) folytatott klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatásokon alapulnak. A táblázat alatti lábjegyzetben külön feltüntetésre került, ha a különböző javallatokban alkalmazva különbséget észleltek.

3. táblázat Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzések ^a	Bronchitis ^{a, b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Folliculitis Influenza Húgyúti fertőzés Pneumonia ^{a, h}	Oralis candidiasis Diverticulitis Sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Nem melanoma típusú bőrrák ^f	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia ^a Neutropaenia ^a Lymphopaenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Urticaria ^{c, g}	Súlyos túlérzékenységi reakciók ^{a, c}
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hypercholesterinaemia ^{a, b} Hyperlipidaemia ^{a, b}	Hypertriglyceridaemia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom ^{a, d} Hányinger	Gasztrointesztinális perforáció ⁱ
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Acne ^{a, c, d, g}	Bőrkéreg ^a	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság Láz	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett kreatin-foszfokináz vérszint Emelkedett GPT (ALAT) ^b Emelkedett GOT (ASAT) ^b Testtömegnövekedés ^g	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás ^a	
<p>^a Összefoglaló néven feltüntetve</p> <p>^b Az atópiás dermatitis vizsgálataiban a bronchitis, a hypercholesterinaemia, a hyperlipidaemia, az emelkedett GPT (ALAT) és az emelkedett GOT (ASAT) a nem gyakori kategóriába esett.</p> <p>^c A reumatológiai betegségek vizsgálataiban a gyakoriság acné esetében gyakori, urticaria esetében nem gyakori volt.</p> <p>^d A colitis ulcerosa vizsgálataiban az acné a gyakori kategóriába esett; a hasi fájdalom kevésbé volt gyakori upadacitinib, mint placebo mellett.</p> <p>^e Súlyos túlérzékenységi reakciók, úgymint anaphylaxiás reakció és angiooedema</p> <p>^f A jelentett esetek többsége basalsejtes carcinoma vagy laphámsejtes carcinoma volt</p> <p>^g Crohn-betegségben a gyakoriság acné esetében gyakori volt, urticaria és testtömegnövekedés esetében pedig nem gyakori.</p> <p>^h A pneumonia Crohn-betegségben gyakori volt, más javallatokban nem gyakori.</p> <p>ⁱ A gyakoriság a Crohn-betegség kapcsán végzett klinikai vizsgálatok adatain alapul.</p>			

Kiválasztott mellékhatások leírása

Rheumatoid arthritis

Fertőzések

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

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

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

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

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

Máj transzamináz emelkedés

A DMARD bázisterápiával kombinációban alkalmazott, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a normál érték felső határának háromszorosát (ULN) elérő, vagy azt meghaladó glutamát-piruvát transzamináz GPT (ALAT) és glutamát-oxalát transzamináz GOT (ASAT) emelkedés a 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek 2,1%-ánál, illetve 1,5%-ánál volt megfigyelhető, míg a placebóval kezelt betegeknél ez az érték 1,5%, illetve 0,7% volt a vizsgálat 12./14. hetéig. A máj transzaminázok emelkedése a legtöbb esetben tünetmentes és átmeneti jellegű volt.

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

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

Lipidszintek emelkedése

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

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

Kreatin-foszfokináz

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

Neutropenia

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

Arthritis psoriatica

Összességében a 15 mg-os upadacitinibbel kezelt aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében megfigyelt biztonságossági profil megegyezett a rheumatoid arthritis kezelésekor megfigyelt biztonságossági profillal. A metotrexáttal kombinált upadacitinib-kezelés mellett nagyobb volt a súlyos fertőzések (2,6 esemény/100 betegév) és a májenzimszintek emelkedésének (grade 3 és nagyobb GPT (ALAT)-szint emelkedés 1,4%) aránya, mint az önmagában alkalmazott upadacitinib-kezelés mellett észlelt (1,3 esemény/100 betegév, illetve 0,4%).

Axiális spondyloarthritis

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

Atópiás dermatitis

Fertőzések

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

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

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

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

Az upadacitinib 15 mg és 30 mg csoportban a herpes zoster hosszú távú előfordulási aránya 3,5 és 5,2 esemény volt 100 betegévre nézve. A legtöbb herpes zoster esemény egyetlen dermatómát érintett és nem volt súlyos.

Laboratóriumi eltérések

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

Az atópiás dermatitis vizsgálataiban 16 hét után az LDL-koleszterinszint kismértékű emelkedését figyelték meg.

Colitis ulcerosa

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

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

Fertőzések

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a fertőzések gyakorisága a 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 20,7%, míg a placebo csoportban 17,5% volt. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a fertőzések gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 38,4%, a 30 mg-ot kapó csoportban 40,6%, míg a placebo csoportban 37,6% volt. A fertőzések hosszú távú előfordulási aránya 15 mg upadacitinib mellett 73,8 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 82,6 esemény/100 betegév volt.

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága a 8 hét során az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban és a placebo csoportban egyaránt 1,3% volt. Nem észleltek további súlyos fertőzéseket a 8 hetes kiterjesztett kezelési időszakban 45 mg-os upadacitinib-kezelés mellett. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága az 52 hét során az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 3,2%, a 30 mg-ot kapó csoportban 2,4%, míg a placebo csoportban 3,3% volt. A súlyos fertőzések hosszú távú előfordulási aránya 15 mg upadacitinib mellett 4,1 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 3,9 esemény/100 betegév volt. Az indukciós és a fenntartó fázisban a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a COVID-19-cel összefüggő pneumonia volt.

Opportunista fertőzések (kivéve tuberculosis)

A placebokontrollos indukciós vizsgálatokban a 8 hét során az oportunisták fertőzések gyakorisága (a tuberculosis és a herpes zoster kivételével) az upadacitinibet 45 mg-os dózisban kapó csoportban 0,4%, a placebo csoportban 0,3% volt. Nem észleltek további oportunisták fertőzéseket (a tuberculosis és a herpes zoster kivételével) a 8 hetes kiterjesztett kezelési időszakban 45 mg-os upadacitinib-kezelés mellett. A placebokontrollos fenntartó vizsgálatban az 52 hét során az oportunisták fertőzések gyakorisága (a tuberculosis és a herpes zoster kivételével) az upadacitinibet 15 mg-os dózisban kapó csoportban 0,8%, a 30 mg-ot kapó csoportban 0,4%, míg a placebo csoportban 0,8% volt. Az oportunisták fertőzések hosszú távú előfordulási aránya (a tuberculosis és a herpes zoster kivételével) 15 mg upadacitinib mellett 0,6 esemény/100 betegév, 30 mg upadacitinib mellett 0,3 esemény/100 betegév volt.

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

Laboratóriumi eltérések

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

A legfeljebb 8 hétig tartó placebokontrollos indukciós vizsgálatokban legalább egy mérés során a lymphocytaszám $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökken a 45 mg upadacitinibet kapó csoport 2,0%-ánál, illetve a placebo csoport 0,8%-ánál. A legfeljebb 52 hétig tartó placebokontrollos fenntartó vizsgálatban legalább egy mérés során a lymphocytaszám $0,5 \times 10^9$ sejt/l alá csökkent a 15 mg upadacitinibet kapó csoport 1,6%-ánál, a 30 mg upadacitinibet kapó csoport 0,8%-ánál, illetve a placebo csoport 0,8%-ánál.

A klinikai vizsgálatokban az $ALC < 0,5 \times 10^9$ sejt/l értéke miatt a kezelést megszakították (lásd 4.2 pont). Az upadacitinib-kezelés során az idő előrehaladtával nem figyelték meg a lymphocyta szám átlagának jelentős változását.

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

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

Crohn-betegség

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

Súlyos fertőzések

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

Gasztrointesztinális perforáció

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

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

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

Laboratóriumi eltérések

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

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

A legfeljebb 12 hétig tartó placebokontrollos indukciós vizsgálatokban legalább egy mérés során a hemoglobinkoncentráció 8 g/dl alá csökkent a 45 mg upadacitinibet kapó csoport 2,7%-ánál, illetve a placebocsoport 1,4%-ánál. A legfeljebb 52 hétig tartó placebokontrollos fenntartó vizsgálatban legalább egy mérés során a hemoglobinkoncentráció 8 g/dl alá csökkent a 15 mg upadacitinibet kapó csoport 1,4%-ánál, a 30 mg upadacitinibet kapó csoport 4,4%-ánál, illetve a placebocsoport 2,8%-ánál. A klinikai vizsgálatokban a hemoglobinkoncentráció 8 g/dl alá történő csökkenése miatt a kezelést megszakították (lásd 4.2 pont). Az upadacitinib-kezelés során az idő előrehaladtával nem figyelték meg a hemoglobinkoncentráció átlagának jelentős változását.

Idősek

A 65 éves és idősebb, atópiás dermatitisben szenvedő betegeknél a rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján a nemkívánatos események aránya általában nagyobb volt az upadacitinib 30 mg-os adagja esetében, mint a 15 mg-os adag esetében.

A 65 éves és idősebb, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a rendelkezésre álló korlátozott adatok alapján a nemkívánatos események aránya a fenntartó kezelés során általában nagyobb volt az upadacitinib 30 mg-os adagja esetében, mint a 15 mg-os adag esetében (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Összesen 343, atópiás dermatitisben szenvedő, 12–17 éves serdülőt kezeltek a III. fázisú vizsgálatokban, akik közül 167 beteg kapott 15 mg-os adagot. Az upadacitinib 15 mg biztonságossági profilja serdülők esetében hasonló volt, mint felnőtteknél. Serdülőknél a 30 mg-os adag biztonságosságát és hatásosságát még vizsgálják.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok. ATC-kód: L04AA44

Hatásmechanizmus

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

Humán sejt-assay vizsgálatokban az upadacitinib elsősorban a JAK1 vagy JAK1/3 jelátvitelt gátolja, funkcionális szelektivitással a JAK2 párokon keresztüli jelátvitelt végző citokinreceptorokkal szemben. Az atópiás dermatitist pro-inflammatorikus citokinek (beleértve a következőket: IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 és IFN- γ) vezérlik, amelyek jelátvitelük a JAK1 útvonalon keresztül történik. A JAK1 upadacitinibbel történő gátlása számos mediátor jelátvitelét csökkenti, amelyek az atópiás dermatitis olyan klinikai jeleit és tüneteit okozzák, mint például az eczemas bőrelváltozások és a viszketés (pruritus). A proinflammatorikus citokinek (elsősorban az IL-6, IL-7, IL-15 és IFN- γ) jelátvitelük a JAK1 útvonalon keresztül történik, és szerepet játszanak a gyulladást okozó bélbetegségek patológiájában. A JAK1 upadacitinibbel történő gátlása modulálja a JAK-dependens citokinek jelátvitelét, amelyek a gyulladást és a gyulladást okozó bélbetegségek tüneteinek mögött állnak.

Farmakodinámiás hatások

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

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

Lymphocyták

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

hsCRP

Rheumatoid arthritises betegeknél az upadacitinib-kezelés hatására a hsCRP (magas szenzitivitású C-reaktív protein) átlagos szintje a kiindulási értékhez viszonyítva már a kezelés 1. hetében csökkent, és a további kezelés során végig fennmaradt.

Vakcina vizsgálatok

Az upadacitinib humorális válaszra gyakorolt hatását adjuvált, rekombináns glikoprotein E herpes zoster vakcina beadását követően, 93, rheumatoid arthritisben szenvedő, tartósan 15 mg upadacitinibbel kezelt betegnél értékelték. A betegek 98%-a egyidejű metotrexát-kezelést is kapott. A betegek 49%-át a vizsgálat kezdetekor *per os* kortikoszteroiddal kezelték. Az elsődleges végpont a

kielégítő humorális választ mutató betegek aránya volt, ami a definíció szerint ≥ 4 -szeres anti-glikoprotein E titerszint-növekedés a kiinduláshoz képest a 16. héten (4 héttel a 2. oltást követően). A 15 mg upadacitinibbel kezelt betegek vakcinációja kielégítő humorális választ igazolt 79/90 (88% [95%-os CI: 81,0; 94,5]) betegnél a 16. héten.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

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

Ezen klinikai vizsgálatok mindegyikében az elsődleges elemzésbe beletartozott az összes randomizált alany, aki legalább 1 dózist kapott az upadacitinibből vagy a placebóból, és non-responder adathiány pótlást (NRI: non-responder imputation) alkalmaztak a kategorikus végpontokhoz.

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

4. táblázat A klinikai vizsgálatok összefoglalása

Vizsgálat neve	Populáció (n)	Kezelési karok	Fő kimeneteli mutatók
SELECT-EARLY	MTX-naiv ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterápia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: klinikai remisszió (DAS28-CRP) a 24. héten • Alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiológiai progresszió (mTSS) • Fizikális funkció (HAQ-DI) • SF-36 pontszám
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterápia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 14. héten • Klinikai remisszió (DAS28-CRP) • ACR20 • Fizikális funkció (HAQ-DI) • SF-36 pontszám • Reggeli ízületi merevség

Vizsgálat neve	Populáció (n)	Kezelési karok	Fő kimeneteli mutatók
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo csDMARD bázisterápia	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 12. héten • Klinikai remisszió (DAS28-CRP) • ACR20 • Fizikális funkció (HAQ-DI) • SF-36 pontszám • Alacsony betegségaktivitás (CDAI) • Reggeli ízületi merevség • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg MTX bázisterápia	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: klinikai remisszió (DAS28-CRP) a 12. héten • Alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) • ACR20 • Alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) vs adalimumab • Radiológiai progresszió (mTSS) • Fizikális funkció (HAQ-DI) • SF-36 pontszám • Alacsony betegségaktivitás (CDAI) • Reggeli ízületi merevség • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo csDMARD bázisterápia	<ul style="list-style-type: none"> • Elsődleges végpont: alacsony betegségaktivitás (DAS28-CRP) a 12. héten • ACR20 • Fizikális funkció (HAQ-DI) • SF-36 pontszám

Rövidítések: ACR20 (vagy 50) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti $\geq 20\%$ (vagy $\geq 50\%$) javulás; bDMARD = biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, CRP = C-reaktív protein, DAS28 = Betegségaktivitási pontszám 28 ízület, mTSS = módosított teljes Sharp pontszám, csDMARD = hagyományos szintetikus betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, HAQ-DI = Egészségfelmérő kérdőív - rokkantsági mutató, SF-36 pontszám - Rövid Egészségfelmérés fizikális komponenseinek összefoglalása [Short Form (36) Health Survey], CDAI: Klinikai betegség aktivitási index, FACIT-F: A krónikus betegség terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszáma

IR = inadekvát reszponder, MTX = metotrexát, n = randomizált betegek száma

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

^b A betegek nem reagáltak megfelelően a metotrexátra

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

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

^e Olyan betegek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak voltak legalább egy bDMARD-ra

Klinikai válasz:

Remisszió és alacsony betegségaktivitás

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

ACR válasz

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

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

5. táblázat Válasz és remisszió

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naiv		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
n	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Hetek száma											
Alacsony betegségaktivitás (LDA) - DAS28-CRP $\leq 3,2$ (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e, h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g, h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
Klinikai remisszió - DAS28-CRP $< 2,6$ (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e, h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g, h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e, j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g, i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g, h}	29	12	34 ^g

24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g, h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g, h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g, h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (betegek %-a)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e, h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g, h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
<p>Rövidítések: ACR20 (vagy 50 vagy 70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti ≥20% (vagy ≥50% vagy ≥70%) javulás; ADA = adalimumab; CDAI = Klinikai betegségaktivitási index; CR = Klinikai remisszió; CRP = C-reaktív protein, DAS28 = Betegségaktivitási pontszám 28 ízület; IR = inadekvát reszponder, LDA = Alacsony betegségaktivitás; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA= upadacitinib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e multiplicitás-kontrollált, p≤0,001 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás</p> <p>^f multiplicitás-kontrollált, p≤0,01 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás</p> <p>^g nominális p≤0,001 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás</p> <p>^h nominális p≤0,001 upadacitinib vs adalimumab összehasonlítás</p> <p>ⁱ nominális p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab összehasonlítás</p> <p>^j nominális p<0,05 upadacitinib vs adalimumab összehasonlítás</p> <p>^k nominális p≤0,01 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás</p> <p>^l: nominális p≤0,05 upadacitinib vs MTX összehasonlítás</p> <p>Megjegyzés: 48. heti adatok: teljes analízis szet (Full Analysis Set, FAS), non-reszponder imputációt alkalmazva (NRI)</p>											

Radiológiai válasz

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

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

6. táblázat Radiológiai változások

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

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel kapcsolatos kimenetek

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

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

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naiv		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR		
	Kezelési csoport	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
n		313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Kiindulási pontszám, átlag		1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12 ^c /14 ^d hét		-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g, i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
24 ^c /26 ^f hét		-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h, i}	-0,6		
Rövidítések: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Egészségfelmérő kérdőív - rokkantsági mutató; IR = elégtelen válasz; MTX = metotrexát; PBO = placebo; UPA= upadacitinib												
^a A megjelenített adatok átlagértékek												
^b Egészségfelmérő kérdőív - rokkantsági mutató: 0=legjobb, 3=legrosszabb; 20 kérdés; 8 kategória: öltözködés és fésülködés, felállás, étkezés, járás, higiénia, tárgyak elérése, tárgyak megmarkolása, valamint tevékenységek.												
^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND												
^d SELECT-MONOTHERAPY												
^e SELECT-EARLY												

Vizsgálat	SELECT EARLY MTX-naiv	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
^f SELECT-COMPARE ^g multiplicitás-kontrollált p≤0,001 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás ^h nominális p≤0,001 upadacitinib vs placebo vagy MTX összehasonlítás ⁱ nominális p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab összehasonlítás					

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

A klinikai vizsgálatokban az upadacitinibbel kezelt betegek placebóval és metotrexáttal összehasonlítva szignifikáns javulásról számoltak be a beteg által jelentett életminőségben, amit a Rövid Egészségfelmérés fizikális komponensekre adott pontszámainak [Short Form (36) Health Survey] fizikális részpontszámával mérték. Továbbá az upadacitinibbel kezelt betegek a fáradtságot illetően is szignifikáns javulásról számoltak be a placebohoz képest, amit a Krónikus betegség terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőív fáradtságra vonatkozó pontszámával mérték (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F).

Arthritis psoriatica

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, legalább 18 éves, közepesen súlyos–súlyos arthritis psoriaticában szenvedő betegek bevonásával. A betegek a CASPAR kritériumok (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, az arthritis psoriatica osztályozási kritériumai) alapján legalább 6 hónapja fennálló aktív arthritis psoriaticában szenvedtek, legalább 3 nyomásérzékeny, és legalább 3 duzzadt ízületük volt, amely mellett aktív plakkos psoriasis állt fenn vagy szerepelt az anamnézisben. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a 12. hétre ACR20 választ elérő betegek aránya volt.

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

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

Klinikai válasz

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

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

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

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

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

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

Vizsgálat	SELECT-PsA 1 nem biológiai DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
n	423	429	429	212	211
ACR20 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Eltérés a placebohoz képest (95%-os CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
24. hét	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. hét		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. hét	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. hét		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70 (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. hét	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. hét		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA (betegek %-a, 95%-os CI)					
12. hét	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. hét	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. hét		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Az enthesitis megszűnése (LEI=0) (betegek %-a, 95%-os CI)^a					
12. hét	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. hét	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. hét		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
A dactylitis megszűnése (LEI=0) (betegek %-a, 95%-os CI)^b					
12. hét	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. hét	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. hét		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75 (betegek %-a, 95%-os CI)^c					
16. hét	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. hét	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. hét		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)

Vizsgálat	SELECT-PsA 1 nem biológiai DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
PASI90 (betegek %-a, 95%-os CI)^c					
16. hét	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. hét	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. hét		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Rövidítések: ACR20 (vagy 50 vagy 70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti $\geq 20\%$ (vagy $\geq 50\%$ vagy $\geq 50\%$) javulás; ADA = adalimumab; bDMARD = biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, IR = inadekvát reszponder, MDA = minimális betegségaktivitás (minimal disease activity); PASI75 (vagy 90) = a psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index) $\geq 75\%$-os (vagy $\geq 90\%$-os) javulása; PBO = placebo; UPA= upadacitinib</p> <p>Azok a betegek, akik abba hagyták a randomizált vizsgálati kezelést vagy az értékelések idején adataik hiányoztak, non-reszponderekként szerepeltek az elemzésben. A minimális betegségaktivításra, valamint az enthesitis és a dactylitis 24./56. heti megszűnésére vonatkozóan, azok a betegek, akik a 16. héten mentő-terápiára kerültek, szintén non-reszponderekként szerepeltek az elemzésben.</p> <p>^a A kiinduláskor enthesitisben szenvedő betegek (n=241, 270 és 265 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=144 és 133 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban)</p> <p>^b A kiinduláskor dactylitisben szenvedő betegek (n=126, 136 és 127 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=64 és 55 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban)</p> <p>^c A kiinduláskor $\geq 3\%$ BSA psoriasisban szenvedő betegek (n=211, 214 és 211 a SELECT-PsA 1 vizsgálatban és n=131 és 130 a SELECT-PsA 2 vizsgálatban)</p> <p>^d Elsődleges végpont</p> <p>^e Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo összehasonlítás</p> <p>^f Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs adalimumab összehasonlítás (non-inferioritási vizsgálat)</p>					

Radiológiai válasz

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

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

9. táblázat Radiológiai változások a SELECT-PsA 1 vizsgálatban

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

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel kapcsolatos kimenetelek

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

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

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

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

Axiális spondyloarthritis

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

A napi egyszer alkalmazott 15 mg-os upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollált vizsgálatban értékelték olyan, legalább 18 éves betegeknél, akik aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedtek. A SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) vizsgálat egy 52 hetes, placebo-kontrollált vizsgálat volt 314 aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő beteg bevonásával, akik nem reagáltak megfelelően legalább két nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerre (NSAID), vagy nem tolerálták azokat, vagy azok a betegek

számára ellenjavalltak voltak. A betegeknél jelen kellett legyenek a gyulladás objektív jelei, amit a C-reaktív protein (CRP) emelkedett szintje (definíció szerint a normál érték felső határát meghaladó érték) és/vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat (MR) során észlelt sacroileitis igazolt, strukturális sacroileacalis ízületi károsodás egyértelmű radiológiai bizonyítéka nélkül. A betegeknél aktív betegség állt fenn, ami definíció szerint legalább 4-es BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) indexet és a hátfájás beteg általi általános értékelése (Patient's Assessment of Total Back Pain) 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelő skálán (Numerical Rating Scale, NRS) legalább 4-es pontszámot jelentett a szűréskor és a kiindulási viziteken. Kiinduláskor a betegeknél átlagosan 9,1 évig voltak jelen a nem radiológiai axiális spondyloarthritis tünetei, és a betegek 29,1%-a részesült egyidejűleg csDMARD-kezelésben. A betegek 32,9%-a nem reagált megfelelően a bDMARD-kezelésre, vagy nem tolerálta azt. A betegek napi egyszer 15 mg upadacitinibet vagy placebót kaptak. Az 52. héten a placebocsoportba randomizált összes beteget átállították napi egyszeri 15 mg-os upadacitinibre. Az elsődleges végpont a 14. hétre az ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40) választ elért betegek aránya volt. A vizsgálat részét képezte egy hosszú távú, akár 2 évig tartó kiterjesztés. Jelenleg a 14. heti hatásossági adatok állnak rendelkezésre, és ezeket mutatjuk be.

Klinikai válasz

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

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

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

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

Kezelési csoport	PBO	UPA 15 mg
n	157	156
ASAS40 (betegek %-a, 95%-os CI)^a		
14. hét	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Eltérés a placebohoz képest (95%-os CI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20 (betegek %-a, 95%-os CI)^a		
14. hét	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS részleges remisszió (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50 (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Az ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása (95%-os CI)		
14. hét	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS szerinti inaktív betegség (betegek %-a, 95%-os CI)		
14. hét	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS szerinti alacsony betegségaktivitás (betegek %-a, 95%-os CI)^f		
14. hét	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Rövidítések: ASAS20 (vagy ASAS40) = az Assessment of SpondyloArthritis international Society pontszám $\geq 20\%$ -os (vagy $\geq 40\%$ -os) javulása; ASDAS-CRP = a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszáma C-reaktív protein (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein); BASDAI = Bath spondylitis ankylopoetica		

betegségaktivitási index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); PBO = placebo; UPA= upadacitinib

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

^b Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo összehasonlítás

^c Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo összehasonlítás

A bináris végpontok esetén a hiányzó adatokat non-responder adatokkal és többszörös imputáció alkalmazásával pótolták. A folyamatos végpontok esetén a hiányzó adatokat a kiinduláshoz viszonyított átlagos változás legkisebb négyzeteivel pótolták ismételt mérések kevert modellek alkalmazásával.

Fizikális funkcióban bekövetkezett válasz és egészséggel kapcsolatos kimenetek

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

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

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

A gyulladás objektív mérése

A gyulladási tüneteket MR vizsgálattal értékelték, és a vizsgálat kezdetén megállapított sacroileacalis SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám változásaként írták le. A 14. hétre a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek körében a sacroileacalis ízület gyulladási tüneteinek szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg, mint a placebocsoport betegei körében.

Spondylitis ankylopoetica (AS, radiológiailag igazolt axiális spondyloarthritis)

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

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

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

Klinikai válasz

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

A 15 mg-os upadacitinib-kezelés az egyes ASAS komponensekben (a beteg általános értékelése a betegség megítélésével kapcsolatban, gerincfájdalom értékelése, gyulladás, mozgásfunkció) és a betegségaktivitásra utaló más értékekben, így a hsCRP-ben is megmutatózó nagyobb mértékű javulást eredményezett a 14. hétre a placebohoz képest.

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

11. táblázat Klinikai válasz

Vizsgálat	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naiv		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Kezelési csoport				
n	94	93	209	211
ASAS40 (betegek %-a, 95%-os CI)^{a,b}				
14. hét	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Eltérés a placebohoz képest (95%-os CI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20 (betegek %-a, 95%-os CI)^a				
14. hét	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS részleges remisszió (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50 (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Az ASDAS-CRP érték kiinduláshoz viszonyított változása (95%-os CI)				
14. hét	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^c	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
ASDAS szerinti inaktív betegség (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS szerinti alacsony betegségaktivitás (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c

ASDAS szerinti jelentős javulás (betegek %-a, 95%-os CI)				
14. hét	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^e
<p>^a Az ASAS20 (ASAS40) válasz a 4 doménből (a beteg általános értékelése, hátfájás általános értékelése, mozgásfunkció és gyulladás) legalább 3-nál mutatózó $\geq 20\%$-os ($\geq 40\%$-os) javulás, és az abszolút javulás a kiinduláshoz képest legalább ≥ 1 (≥ 2) egység (0-tól 10-ig terjedő skálán) és a fennmaradó domén esetén nincs rosszabbodás (ASAS20 esetén $\geq 20\%$-os és ≥ 1 egység rosszabbodása vagy ASAS40 esetén >0 egység rosszabbodása).</p> <p>^b Elsődleges végpont</p> <p>^c Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo összehasonlítás</p> <p>^d Multiplicitás-kontrollált, $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo összehasonlítás</p> <p>^e Összehasonlítás, nem multiplicitás-kontrollált</p> <p>^f Post-hoc elemzés a SELECT-AXIS 1 vizsgálat esetében, nem multiplicitás kontrollált</p> <p>A bináris végpontok esetén a 14. heti elemzés során hiányzó adatokat non-reszponder adatokkal (a SELECT-AXIS 1 vizsgálatban), illetve non-reszponder adatokkal és többszörös imputáció alkalmazásával pótolták (a SELECT-AXIS 2[AS] vizsgálatban). A folyamatos végpontok esetén a 14. heti elemzés során hiányzó adatokat a kiinduláshoz viszonyított átlagos változás legkisebb négyzeteivel pótolták ismételt méréses kevert modell alkalmazásával.</p>				

A SELECT-AXIS 1 vizsgálatban a hatásosság 2 éven át fennmaradt a 11. táblázatban bemutatott végpontok szerinti elemzés alapján.

A fizikális funkciókban mutatkozó válasz és egészséggel kapcsolatos kimenetelek

Mindkét vizsgálatban, a 15 mg-os upadacitinib-kezelésben részesült betegek a 14. héten a mozgásfunkció kiinduláshoz viszonyított statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulásáról számoltak be, mint a placebo csoport betegei a BASFI index alapján. A SELECT-AXIS 1 vizsgálatban a BASFI index szerinti javulás 2 éven át fennmaradt.

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

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

Enthesitis

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

Gerinc mobilitás

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

A gyulladás objektív mérése

A gyulladást tüneteket MR vizsgálattal értékelték és vizsgálat kezdetén megállapított gerinc SPARCC pontszám változásaként írták le. Mindkét vizsgálatban a 14. hétre a 15 mg-os upadacitinib-

kezelésben részesült betegek körében a gerinc gyulladáshoz vezető tünetek szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg, mint a placebo csoport betegei körében. A SELECT-AXIS 1 vizsgálatban a gyulladáshoz vezető tünetek MR-rel igazolt javulása 2 éven át fennmaradt.

Atópiás dermatitis

A napi egyszeri 15 mg és 30 mg upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három III. fázisú, kettős vak, multicentrikus klinikai vizsgálatban (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 és AD UP) értékelték, összesen 2584 (12 éves és idősebb) beteg bevonásával. Az upadacitinib értékelését 344 serdülő és 2240 felnőtt betegnél végezték el, akik közepesen súlyos vagy súlyos, lokális hatású gyógyszerrel nem megfelelően kezelhető atópiás dermatitisben (AD) szenvedtek. A kiindulásnál a betegek esetében a következők mindegyikének teljesülnie kellett: a vizsgáló globális értékelése szerinti (validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis, vIGA-AD) pontszám ≥ 3 az AD-t átfogóan értékelő (erythema, induratio/papula képződés és nedvedzés/pörkösödés) 0-tól 4-ig terjedő, a súlyossággal növekvő pontszámú skálán, az eczema kiterjedését és súlyosságát jelző index (Eczema Area and Severity Index, EASI) pontszáma ≥ 16 (összetett pontszám, amely az erythema, az oedema/papula képződés, a vakarásnyomok és a lichenificatio kiterjedését és súlyosságát értékelő 4 különböző testtájon), legalább $\geq 10\%$ testfelületi (BSA) érintettség, valamint a heti átlagos legrosszabb pruritus numerikus értékelő skála (Numerical Rating Scale, NRS) pontszáma ≥ 4 .

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

Kiindulási betegjellemzők

A monoterápiás vizsgálatokban (MEASURE UP 1 és 2) a betegek 50,0%-ának volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 3 (közepesen súlyos) és 50,0%-uknak volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 4 (súlyos). Az átlag kiindulási EASI pontszám 29,3, az átlag kiindulási heti átlagos legrosszabb pruritus NRS pedig 7,3 volt. Az egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroidokkal végzett upadacitinib-vizsgálatban (AD UP) a betegek 47,1%-ának volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 3 (közepesen súlyos) és 52,9%-uknak volt a kiindulási vIGA-AD pontszáma 4 (súlyos). Az átlag kiindulási EASI pontszám 29,7, az átlag kiindulási heti átlagos legrosszabb pruritus NRS pedig 7,2 volt.

Klinikai válasz

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

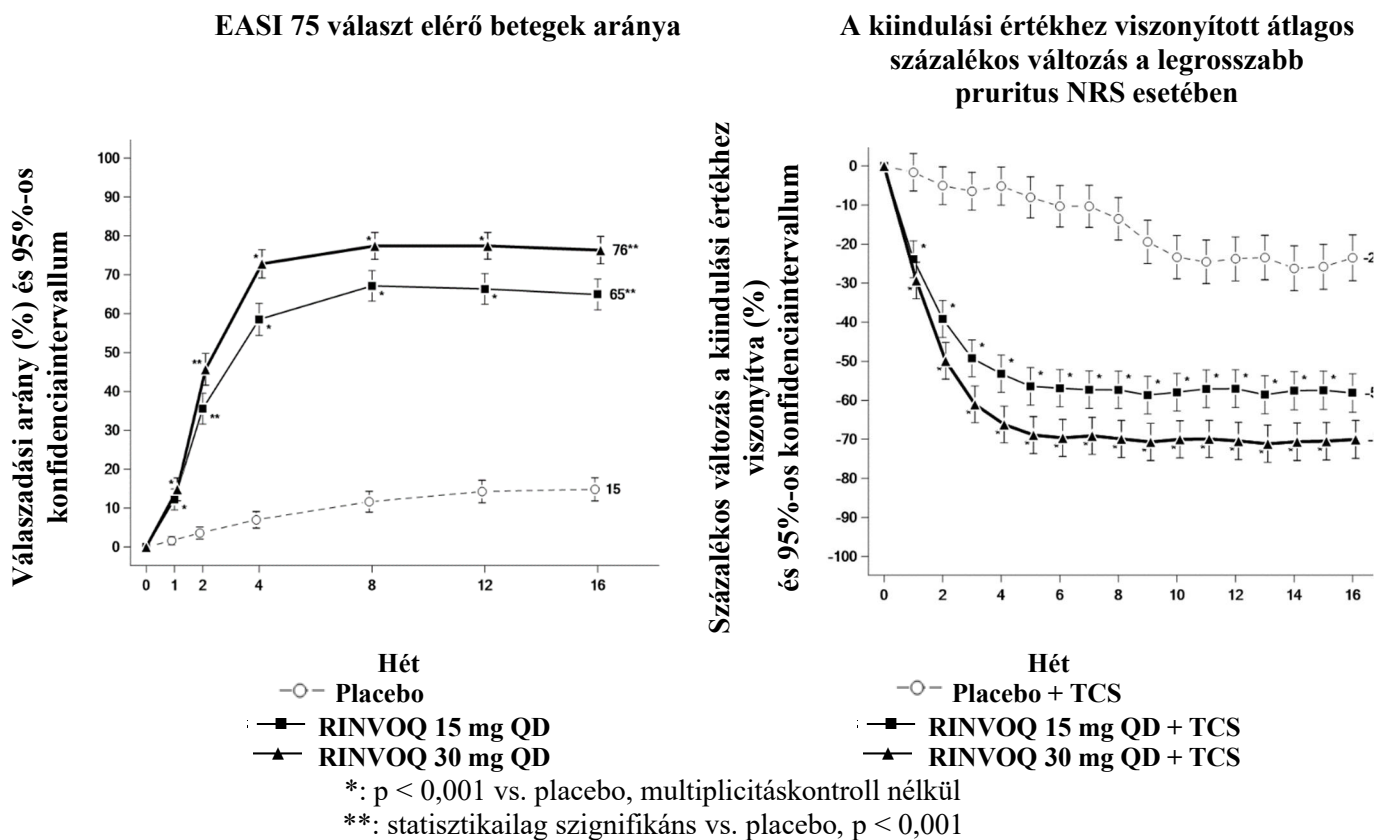
A placebohoz képest a 15 mg vagy 30 mg upadacitinibvel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb hányada ért el vIGA-AD 0 vagy 1 pontszámot, EASI 75 választ vagy ≥ 4 pontos javulást a legrosszabb pruritus NRS esetében a 16. héten. A bőrtünetek és a viszketés gyors javulását szintén elérték (lásd 12. táblázat).

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

12. táblázat Az upadacitinib hatásossági eredményei

Vizsgálat	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Randomizált alanyok száma	281	281	285	278	276	282	304	300	297
16. heti végpontok, klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (elsődleges társvégpont)	8 (5,12)	48 ^d (42,54)	62 ^d (56,68)	5 (2,7)	39 ^d (33,45)	52 ^d (46,58)	11 (7,14)	40 ^d (34,45)	59 ^d (53,64)
EASI 75 ^a (elsődleges társvégpont)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
Legrosszabb pruritus NRS ^c (≥ 4 pontos javulás)	12 (8,16)	52 ^d (46,58)	60 ^d (54,66)	9 (6,13)	42 ^d (36,48)	60 ^d (54,65)	15 (11,19)	52 ^d (46,58)	64 ^d (58,69)
Korai hatásosságkezdeti végpontok, klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)									
EASI 75 ^a (2. hét)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
Legrosszabb pruritus NRS (≥ 4 pontos javulás az 1. héten) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
<p>Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak vagy akiknek az adataik hiányosak voltak, nonreszpondernek minősültek. Azoknak a betegeknek a száma és százalékos aránya, akik mentő terápiát kaptak és ezért nonreszpondernek minősítettek az EASI 75 és vIGA-AD 0/1 szempontjából a 16. héten, a placebo, a 15 mg upadacitinib és a 30 mg upadacitinib csoportban sorrendben a következő volt: 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) a MEASURE UP 1 vizsgálatban; 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) a MEASURE UP 2 vizsgálatban; és 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) az AD UP vizsgálatban.</p> <p>^a A randomizált alanyok száma alapján</p> <p>^b Klinikai választ mutató definíció szerint az a beteg, akinél a vIGA-AD pontszám 0 vagy 1 („tünetmentes” vagy „majdnem tünetmentes”), és a csökkenés ≥ 2 pont a 0 – 4 pontos skálán</p> <p>^c Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (a legrosszabb pruritus NRS ≥ 4 a kiindulásnál)</p> <p>^d Statisztikailag szignifikáns vs. placebo, p < 0,001 értékkel</p> <p>^e p < 0,001 vs. placebo, multiplicitáskontroll nélkül</p> <p>^f A placebóval összehasonlítva már az upadacitinib 30 mg-os adagjának alkalmazása utáni 1. napon, valamint az upadacitinib 15 mg-os adagjának alkalmazása utáni 2. napon statisztikailag szignifikáns javulás volt látható a MEASURE UP 1 és 2 vizsgálatban</p>									

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



A különböző alcsoportokban (testtömeg, életkor, nem, rassz és immunszuppresszánszal végzett korábbi szisztémás kezelés) a kezelési hatások konzisztensek voltak a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

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

Életminőség/beteg által jelentett kimenetel

13. táblázat Betegek által jelentett kimeneteli eredmények upadacitinib esetében a 16. héten

Vizsgálat	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Kezelési csoport						
Randomizált alanyok száma	281	281	285	278	276	282
Klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)						
ADerm-SS bőrfájdalom (≥ 4 pontos javulás) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS alvás (≥ 12 pontos javulás) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)

DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
HADS szorongás < 8 és HADS depresszió < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)

Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = dermatológiai életminőség mutató; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) = kórházi szorongás és depresszió skála
Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak vagy akiknek az adataik hiányosak voltak, nonreszpondernek minősültek.
A megadott küszöbértékek megfelelnek a minimális klinikailag jelentős különbségnek (Minimal Clinically Important Difference, MCID), és a klinikai válasz meghatározására szolgáltak.
^a Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (értékelési pontszám > MCID a kiindulásnál).
^b Az ADerm-IS alvás paraméter a következőket értékeli: elalvási nehézség, az alvásra kifejtett hatás és az AD miatti éjszakai felébredés.
^c Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (DLQI > 1 a kiindulásnál).
^d Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (HADS szorongás ≥ 8 vagy HADS depresszió ≥ 8 a kiindulásnál)
^e Statisztikailag szignifikáns vs. placebo, p < 0,001

Colitis ulcerosa

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát három multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték: két replikációs indukciós vizsgálatban (UC-1 [U-ACHIEVE Induction] és UC-2 [U-ACCOMPLISH]) és egy fenntartó vizsgálatban (UC-3 [U-ACHIEVE Maintenance]).

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

Indukciós vizsgálatok (UC-1 és UC-2)

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

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

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió volt a 8. héten. A 14. táblázat mutatja az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontokat, beleértve a klinikai választ, a nyálkahártya gyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulást és a mély nyálkahártya gyógyulást.

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

Végpont	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO n = 154	UPA 45 mg n = 319	Kezelési különbség (95%-os CI)	PBO n = 174	UPA 45 mg n = 341	Kezelési különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klinikai válasz^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Nyálkahártya gyógyulás^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulás^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Mély nyálkahártya gyógyulás^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

	UC-1 (U-ACHIEVE)	UC-2 (U-ACCOMPLISH)
<p>Rövidítések: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptált Mayo pontszám a Mayo pontozási rendszer alapján (a Physician's Global Assessment [PGA] kihagyásával), amely 0-tól 9-ig terjed, és amely három (0-tól [normál] 3-ig [legsúlyosabb] terjedő) alpontszámból tevődik össze: székletürítési gyakoriság alpontszám (SFS), rectalis vérzés alpontszám (RBS) és központilag értékelt endoszkópia alpontszám (ES).</p> <p>⁺Az UC-1 és UC-2 vizsgálatban a „Korábbi biológiai sikertelenség” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 78, illetőleg 89 volt, az upadacitinib 45 mg csoportban pedig 168, illetőleg 173; az UC-1 és UC-2 vizsgálatban a „Korábbi biológiai sikertelenség nélkül” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 76, illetőleg 85 volt, az upadacitinib 45 mg csoportban pedig 151, illetőleg 168.</p> <p>* $p < 0,001$, korigált kezelési különbség (95%-os CI)</p> <p>^a aMS szerint: $SFS \leq 1$ és nem nagyobb a kiindulási pontszámnál, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ granulálódás nélkül</p> <p>^b aMS szerint: ≥ 2 pontos és $\geq 30\%$-os csökkenés a kiinduláshoz képest, és az $RBS \geq 1$ pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy ha az RBS abszolút értéke ≤ 1.</p> <p>^c $ES \leq 1$ granulálódás nélkül</p> <p>^d $ES \leq 1$ granulálódás nélkül, és Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (ami azt mutatja, hogy a kripták $< 5\%$-ánál van jelen neutrofil-infiltráció, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)</p> <p>^e $ES = 0$, Geboes-pontszám < 2 (ami azt mutatja, hogy nem található neutrofilejt a kriptákban vagy a lamina propria rétegben, továbbá nem emelkedett az eozinofilek száma, nincs kriptaelhalás, és nincs erózió, fekélyesedés vagy sarjszövet)</p>		

Betegségaktivitás és tünetek

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

Kiterjesztett indukció

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

Fenntartó vizsgálat (UC-3)

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

Az elsődleges végpont az aMS szerinti klinikai remisszió volt az 52. héten. A 15. táblázat mutatja a kulcsfontosságú másodlagos végpontokat, többek között a klinikai remisszió fenntartását, a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót, a nyálkahártya gyógyulást, a hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulást és a mély nyálkahártya gyógyulást.

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

	PBO n = 149	UPA 15 mg n = 148	UPA 30 mg n = 154	Kezelési különbség 15 mg vs PBO (95%-os CI)	Kezelési különbség 30 mg vs PBO (95%-os CI)
Klinikai remisszió^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Klinikai remisszió fenntartása^b	n = 54 22,2%	n = 47 59,2%	n = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Korábbi biológiai sikertelenség	n = 22 13,6%	n = 17 76,5%	n = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül	n = 32 28,1%	n = 30 49,4%	n = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^c	n = 54 22,2%	n = 47 57,1%	n = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Korábbi biológiai sikertelenség	n = 22 13,6%	n = 17 70,6%	n = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül	n = 32 28,1%	n = 30 49,4%	n = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Nyálkahártya gyógyulás^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Hisztológiai-endoszkópos nyálkahártya gyógyulás^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Mély nyálkahártya gyógyulás^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Korábbi biológiai sikertelenség ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Rövidítések: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = adaptált Mayo pontszám, a Mayo pontozási rendszer alapján (a Physician's Global Assessment [PGA] kihagyásával), amely 0-tól 9-ig terjed, és amely három (0-tól [normál] 3-ig [legsúlyosabb] terjedő) alpontszámból tevődik össze: székletürítési gyakoriság alpontszám (SFS), rectalis vérzés alpontszám (RBS) és központilag értékelt endoszkópia alpontszám (ES).
⁺A „Korábbi biológiai sikertelenség” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 81, az upadacitinib 15 mg csoportban 71, az upadacitinib 30 mg csoportban pedig 73 volt. A „Korábbi biológiai sikertelenség nélkül” kategóriába tartozó betegek száma a placebocsoportban 68, az upadacitinib 15 mg csoportban 77, az upadacitinib 30 mg csoportban pedig 81 volt.

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

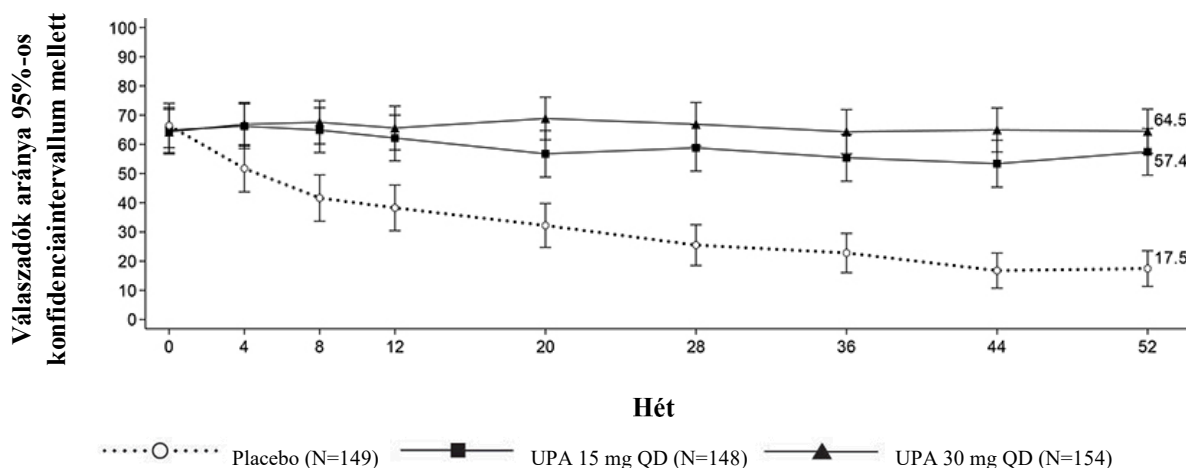
^a aMS szerint: SFS ≤ 1 és nem nagyobb a kiindulási pontszámánál, RBS = 0, ES ≤ 1 granulóldás nélkül

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

Betegségtünetek

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

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



Endoszkópos értékelés

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

Életminőség

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

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

Crohn-betegség

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

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

Indukciós vizsgálatok (CD-1 és CD-2)

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

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

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

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban a kiinduláskor a betegek 34%-a, illetve 36%-a szedett kortikoszteroidokat, 7%-uk, illetve 3%-uk szedett immunmodulátorokat és 15%-uk, illetve 25%-uk szedett aminoszalicilátokat.

A kiinduláskor kortikoszteroidokat szedő betegek mindkét vizsgálatban a 4. héten kezdték el a kortikoszteroid adag fokozatos csökkentését.

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

Klinikai betegségaktivitás és tünetek

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban a 12. héten placebóval összehasonlítva a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a klinikai remisszió elsődleges társvégpontot (16. táblázat). A hatáskezdet gyors volt, már a 2. héten kialakult (16. táblázat).

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

Endoszkópos értékelés

A CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban placebóval összehasonlítva a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el az endoszkópos válasz elsődleges társvégpontot a 12. héten (16. táblázat). A CD-1 és a CD-2 vizsgálatokban placebóval összehasonlítva (0%, illetve 5%) a 45 mg upadacitinibbel kezelt betegeknek nagyobb aránya érte (14%, illetve 19%) el a 0-2 közötti SES-CD pontszámot.

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

Vizsgálat	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO n=171	UPA 45 mg n=324	Kezelési különbség (95%-os CI)	PBO n=176	UPA 45 mg n=350	Kezelési különbség (95%-os CI)
Elsődleges társvégpontok a 12. héten						
Klinikai remisszió^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Korábbi biológiai sikertelenség				n=78 14%	n=161 47%	33% (22, 44)
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül				n=98 29%	n=189 54%	26% (14, 37)
Endoszkópos válasz^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Korábbi biológiai sikertelenség				n=78 9%	n=161 38%	29% (19, 39)
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül				n=98 16%	n=189 52%	36% (25, 46)
További végpontok a 12. héten						
Klinikai remisszió CDAI alapján^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Klinikai válasz (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^{a,e}	n=60 7%	n=108 37%	30% (19, 41)*	n=64 13%	n=126 44%	33% (22, 44)*
Endoszkópos remisszió^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Nyálkahártya gyógyulás^g	n=171 0%	n= 322 17%	17% (13, 21)***	n=174 5%	n=349 25%	20% (14, 25)***
Korai végpontok						
Klinikai remisszió a 4. héten^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 a 2. héten^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Rövidítések: PBO = placebo, UPA = upadacitinib						
* p < 0,001, korrigált kezelési különbség (95%-os CI)						
** p < 0,01 korrigált kezelési különbség (95%-os CI)						

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

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

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

^c CDAI < 150

^d CDAI legalább 100 pontos csökkenése a kiindulástól

^e Szteroidkezelés megszakítása és klinikai remisszió elérése a kiinduláskor szteroidot szedő betegeknél

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

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

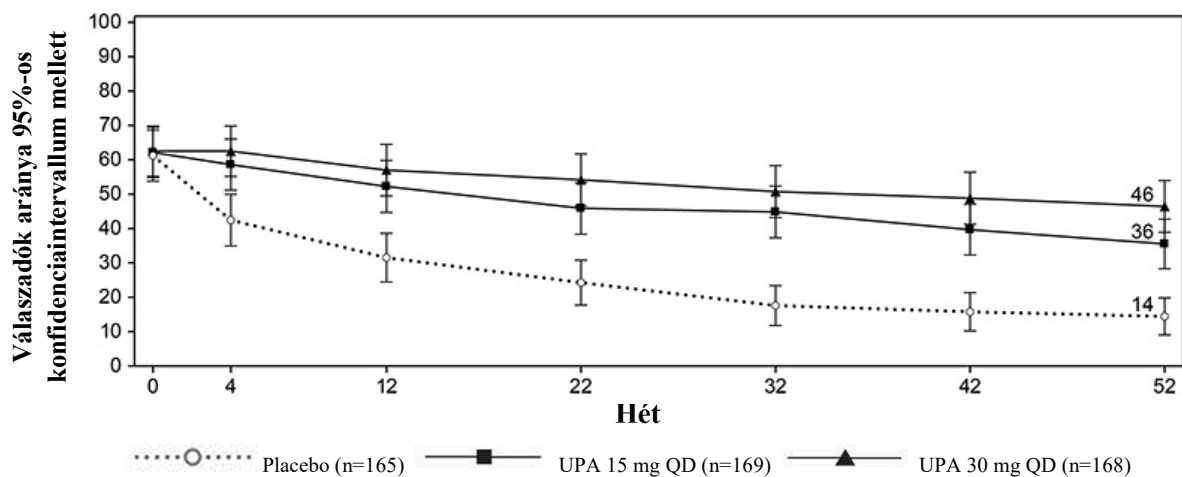
Fenntartó vizsgálat (CD-3)

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

Klinikai betegségaktivitás és tünetek

A 15 mg vagy 30 mg dózisú upadacitinibbel kezelt betegeknek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a klinikai remisszió elsődleges társvégpontot az 52. héten placebóval összehasonlítva (3. ábra, 17. táblázat).

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



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

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

Kezelési csoport	PBO ⁺ n=165	UPA 15 mg n=169	UPA 30 mg n=168	Kezelési különbség 15 mg vs PBO (95% CI)	Kezelési különbség 30 mg vs PBO (95% CI)
Elsődleges társvégpontok					
Klinikai remisszió^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Korábbi biológiai sikertelenség	n=126 9%	n=124 32%	n=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül	n=39 33%	n=45 44%	n=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Endoszkópos válasz^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Korábbi biológiai sikertelenség	n=126 4%	n=124 23%	n=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Korábbi biológiai sikertelenség nélkül	n=39 18%	n=45 40%	n=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
További végpontok					
Klinikai remisszió CDAI alapján^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Klinikai válasz (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Klinikai remisszió fenntartása^{a,f}	n=101 20%	n=105 50%	n=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Endoszkópos remisszió^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Nyálkahártya gyógyulás^h	n=164 4%	n=167 13%	n=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Mély remisszió^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Rövidítések: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

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

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

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

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

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

^b $> 0\%$ -os SES-CD csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest (vagy az indukciós vizsgálatban 4-es kiindulási SES-CD pontszámú betegek esetében legalább 2 pontos csökkenés az indukciós vizsgálatban rögzített kiindulási pontszámhoz képest)

^c CDAI < 150

^d CDAI legalább 100 pontos csökkenése a kiindulástól

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

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

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

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

ⁱ Klinikai remisszió és endoszkópos remisszió

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

Endoszkópos értékelés

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

Extraintestinalis manifesztációk megszűnése

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

Mentőterápia

A CD-3 vizsgálatban azok a betegek kaphattak 30 mg upadacitinib mentőterápiát, akik nem megfelelően reagáltak vagy akiknél a fenntartó szakasz során megszűnt a terápiás válasz. A 15 mg upadacitinib csoportba randomizált és legalább 12 héten keresztül 30 mg upadacitinib mentőterápiát kapott betegek 84%-a (76/90) ért el klinikai választ az SF/APS alapján és 48%-a (43/90) ért el klinikai remissziót a mentőterápia elkezdése után 12 héttel.

Egészséggel összefüggő életminőség kimenetelek

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

Gyermekek és serdülők

Összesen 344, közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitisben szenvedő, 12 – 17 éves serdülőt randomizáltak a három III. fázisú vizsgálatban a 15 mg-os (n=114) vagy a 30 mg-os (n=114) upadacitinib, illetve a placebo (n=116) csoportba; a kezelést monoterápiaként vagy lokális kortikoszteroidokkal kombinációban kapták. A hatásosság serdülőknél és felnőtteknél konzisztens

volt. Serdülők esetében a mellékhatásprofil általánosan megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel, bizonyos mellékhatások, többek között a neutropenia és a herpes zoster arányának dózisfüggő növekedésével. A neutropenia aránya mindkét dózis esetében kissé emelkedett volt a serdülőknél a felnőttekhez viszonyítva. A herpes zoster előfordulási arány a 30 mg-os dózis mellett a serdülők esetén hasonló volt a felnőttekéhez. A 30 mg-os dózis biztonságosságát és hatásosságát serdülők esetében még vizsgálják.

18. táblázat Az upadacitinib hatásossági eredményei serdülőknél a 16. héten

Vizsgálat	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Randomizált serdülő alanyok száma	40	42	36	33	40	39
Klinikai választ mutatók %-a (95%-os CI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Legrosszabb pruritus NRS ^c (≥ 4 pontos javulás)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Rövidítések: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Azok a betegek, akik mentő terápiát kaptak vagy akiknek az adataik hiányosak voltak, nonreszpondernek minősültek. ^a A randomizált alanyok száma alapján ^b Klinikai választ mutató definíció szerint az a beteg, akinél a vIGA-AD pontszám 0 vagy 1 („tünetmentes” vagy „majdnem tünetmentes”), és a csökkenés ≥ 2 pont a 0 – 4 pontos skálán. ^c Eredmények az értékelésre alkalmas betegek alcsoportjában (a legrosszabb pruritus NRS ≥ 4 a kiindulásnál).						

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A normál vesefunkciójú alanyokhoz képest az upadacitinib AUC értéke 18%-kal, 33%-kal, illetve 44%-kal volt magasabb az enyhe (becsült glomeruláris filtrációs ráta, eGFR: 60–89 ml/perc/1,73 m²), a mérsékelt (eGFR: 30–59 ml/perc/1,73 m²), illetve a súlyos (eGFR: 15–29 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az upadacitinib C_{max} értéke hasonló volt a normál és a károsodott vesefunkciójú betegeknél. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásnak nincs klinikailag releváns hatása az upadacitinib expozícióra (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

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

Az upadacitinib farmakokinetikája és egyensúlyi koncentrációi hasonlóak az atópiás dermatitisben szenvedő felnőttek és 12–17 éves serdülők esetében. A 30 kg – <40 kg testtömegű serdülők esetében az adagolást populációs farmakokinetikai modellezés és szimuláció segítségével határozták meg.

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

Egyéb intrinsic faktorok

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

Egy fertilitásra és korai embrionális fejlődésre irányuló vizsgálatban az upadacitinib nem fejtett ki hatást hím és nőstény patkányok fertilitására egészen a 45 mg-os maximális ajánlott humán adag (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 17-szereséig, illetve 34-szereséig, AUC értékeket tekintve. Ebben a patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban dóziszfüggő emelkedést észleltek a poszt-implantációs elhalásokkal összefüggő magzati felszívódások számában, mely az upadacitinib fejlődésre kifejtett/teratogén hatásainak volt tulajdonítható. Nem figyeltek meg mellékhatásokat a klinikai expozíció (AUC érték) alatti expozíció esetén. Poszt-implantációs elhalást a 45 mg-os dózis (MHRD) kilencszeres klinikai expozíciójánál (AUC érték) figyeltek meg.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletta tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Mannit
Borkősav
Kolloid vízmentes szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol)

Makrogol

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Fekete vas-oxid (E172) (csak a 15 mg hatáserősség esetén)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172) (csak a 45 mg hatáserősség esetén)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

RINVOQ 15 mg retard tabletta

Retard tabletta buboréksomagolásban: 2 év

Retard tabletta palackban: 3 év

RINVOQ 30 mg retard tabletta

Retard tabletta buboréksomagolásban: 2 év

Retard tabletta palackban: 3 év

RINVOQ 45 mg retard tabletta

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban vagy palackban tárolandó.
A palackot tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

RINVOQ 15 mg retard tabletta

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

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

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

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

Kiszerezés: 1 palack (30 db retard tableta) vagy 3 palack (90 db retard tableta).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

RINVOQ 45 mg retard tableta

Polivinilklorid/polietilén/poli(klór-trifluor-etilén) - alumínium, naptári jelöléssel ellátott buboréksomagolás dobozban, amely 28 db retard tablettát tartalmaz.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

és

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

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

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

Az **orvosi oktatóanyag**nak tartalmazni kell:

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

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

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

fogamzóképes női betegek számára javasolni kell a hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és az upadacitinib utolsó adagjának bevétele után még 4 hétig; és utasítani kell a betegeket, hogy azonnal tájékoztassák kezelőorvosukat, ha teherbe estek, vagy úgy gondolják, hogy terhesek lehetnek.

- *MACE kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy azoknál a betegeknél, akiknél magas a MACE kockázata, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva, példákat adva arra, hogy kiknél állhat fenn fokozott kockázat.
 - Tájékoztatás a hyperlipidaemia kockázatáról az upadacitinib-kezelés során
 - Tájékoztatás az emelkedett lipidszintek monitorozásáról és kezeléséről a szakmai irányelvek szerint.
- *Vénás thromboembolisatio kockázata*
 - Példák olyan kockázati tényezőkről, melyek a beteget nagyobb vénás thromboembolisatio kockázatának teszik ki és akinél körültekintéssel kell az upadacitinibet alkalmazni.
 - Tájékoztatás arról, hogy a magas kockázatú betegeknél körültekintéssel kell az upadacitinibet alkalmazni.
 - Tájékoztatás arról, hogy a betegeknél rendszeres időközönként ismételt kivizsgálást kell végezni a VTE kockázataiban esetlegesen bekövetkező változások ellenőrzésére.
 - Tájékoztatás az upadacitinib kezelés felfüggesztésének szükségességéről, a VTE diagnosztikájáról és megfelelő kezeléséről, ha a betegnél mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia klinikai tünetei alakulnak ki.
- *Malignus betegségek kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy azoknál a betegeknél, akiknél magas a malignus betegségek kockázata, az upadacitinib csak abban az esetben alkalmazandó, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelési alternatíva, példákat adva arra, hogy kiknél állhat fenn fokozott kockázat.
 - Emlékeztető a betegeknél végzendő rendszeres bőrvizsgálat szükségességéről.
- *Gasztrointesztinális perforáció kockázata*
 - Az upadacitinibet körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akik ki vannak téve a gasztrointesztinális perforáció kockázatának, példák a kockázati csoportról.
 - Emlékeztető arról, hogy az újonnan fellépő hasi jeleket és tüneteket mutató betegeket azonnal értékelni kell a diverticulitis és a gasztrointesztinális perforáció korai diagnózisa céljából.

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

A 30 mg-os upadacitinib adag atópiás dermatitis esetén

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

Az upadacitinib alkalmazása 12 éves és idősebb serdülők esetében

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

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

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

Útmutató a mellékhatások bejelentésének módjáról.

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

A betegeknek szóló tájékoztató anyagnak tartalmaznia kell:

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

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás doboza (Önálló doboz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

84 db tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás külső doboza (Blue boxszal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsoomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékesomagolásban tárolandó.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 15 mg

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

98 db tablettát tartalmazó külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tableta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tableta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db retard tableta.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsoomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

49 db retard tabletta.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 15 mg

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

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tableta
upadacitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
90 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó; a palackot tartsa jól lezárva.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 15 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás dobozban (különálló doboz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buboréksomagolásban.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz 98 db tablettával

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tableta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tableta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db retard tableta.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buborékcsomagolásban.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

49 db retard tabletta.

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti buboréksomagolásban.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1404/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tableta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

AbbVie (logó)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

EXP

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack doboza (30 és 90 db-os csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta
90 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti palackban és a palackot tartsa szorosan lezárva.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 30 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti palackban és a palackot tartsa szorosan lezárva.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás/palack doboza

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

QR-kód beillesztendő

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó; a palackot tartsa jól lezárva.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rinvoq 45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tableta
upadacitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

RINVOQ 45 mg retard tabletta
upadacitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden retard tabletta 45 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 retard tabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A nedvességmegkötő anyagot ne nyelje le.

Nyissa fel!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó; a palackot tartsa jól lezárva.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

upadacitinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

Reumatoid artritisz

A RINVOQ reumatoid artritiszben (reumás ízületi gyulladásban) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. A reumatoid artritisz gyulladással járó ízületi megbetegedés. Amennyiben Önnek közepesen súlyos vagy súlyos reumás ízületi gyulladása van, először másfajta gyógyszereket kaphat, amelyek

közül az egyik általában a metotrexát. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog RINVOQ-ot kapni önmagában vagy metotrexáttal együtt a reumás ízületi gyulladása kezelésére.

A RINVOQ segít csökkenteni az ízületei fájdalmát, merevségét és duzzanatát, csökkenti a fáradtságot, továbbá lassítja az ízületeknél lévő csontok és porcok károsodását. Ezek a hatások megkönnyítik Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az életminőségét.

Artritisz pszoriatika

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

A RINVOQ segít csökkenteni az ízületi fájdalmat, merevséget és az ízületek körüli duzzanatot, a gerincfájdalmat és -merevséget, a pszoriázisos bőrelváltozásokat, a fáradékonyságot, valamint lelassíthatja az ízületben a csontok és a porc károsodását. Ezek a hatások megkönnyítik az Ön számára a szokásos napi teendők elvégzését, ezáltal javítják az Ön életminőségét.

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

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

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

Atópiás dermatitisz

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

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

Fekélyes vastagbélgyulladás

A fekélyes vastagbélgyulladás a vastagbél gyulladással járó betegség. A RINVOQ olyan, fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőttek kezelésére használható, akik nem reagáltak megfelelően a korábbi terápiára, vagy nem tolerálták azt.

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

Crohn-betegség

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

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

2. Tudnivalók a RINVOQ szedése előtt

Ne szedje a RINVOQ-ot

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

- olyan tünetek, mint például bőrkiütés (csalánkiütés), légzési nehézség vagy az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata, allergiás reakcióra utalhatnak. A RINVOQ-kezelésben részesülők közül néhány személynél súlyos allergiás reakciók alakultak ki. Ha a RINVOQ-kezelés ideje alatt

ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a RINVOQ alkalmazását, és haladéktalanul kérjen sürgős orvosi ellátást.

- súlyos hasi fájdalom, különösen, ha láz, hányinger vagy hányás kíséri.

Vérvizsgálatok

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

Idősek

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

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Egyéb gyógyszerek és a RINVOQ

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

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például itrakonazol, pozakonazol vagy vorikonazol hatóanyagú gyógyszerek)
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például klaritromicin hatóanyagú gyógyszerek)
- Cushing-szindróma kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol hatóanyagú gyógyszerek)
- tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerek (például rifampicin hatóanyagú gyógyszerek)
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például fenitoin hatóanyagú gyógyszerek)
- az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek (például azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin vagy takrolimus hatóanyagú gyógyszerek)
- olyan gyógyszerek, amelyek fokozzák a gyomor-bél kilyukadását vagy a vastagbelet érintő betegség (divertikulitisz) kialakulásának kockázatát, ilyenek például a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (melyeket általában az izmok vagy az ízületek fájdalmas, és/vagy gyulladással állapotainak kezelésére használnak), és/vagy ópoid gyógyszerek (súlyos fájdalom kezelésére), és/vagy kortikoszteroidok (melyeket általában gyulladással állapotokban használnak).
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek, vagy ha Ön cukorbeteg. Kezelőorvosa döntheti el, hogy az upadacitinib szedése alatt kevesebb cukorbetegség elleni gyógyszert kell-e szednie.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, vagy ha nem biztos benne, a RINVOQ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Terhesség

A RINVOQ-ot terhesség alatt nem szabad szedni.

Szoptatás

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

Fogamzásgátlás

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

Szóljon a kezelőorvosnak, ha gyermekénél a RINVOQ alkalmazásának ideje alatt következik be az első menstruációja.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RINVOQ nem vagy csak korlátozott mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a RINVOQ-ot?

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

Mennyit kell szedni?

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

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

Ha Ön atópiás dermatitiszben szenved

Felnőttek:

Az ajánlott adag 15 mg vagy 30 mg az orvos utasítása szerint, naponta egy tablett formájában. Orvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy működik Önnél a gyógyszer.

Idősek:

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

12-től betöltött 18 éves korig, legalább 30 kg testtömegű serdülők:

Az ajánlott adag egy 15 mg-os tablett naponta egyszer.

Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved

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

Idősek

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

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

Ha Ön Crohn-betegségben szenved

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

Idősek:

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

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

Hogyan kell szedni?

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

Ha az előírtnál több RINVOQ-ot vett be

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

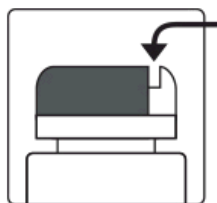
Ha elfelejtette bevenni a RINVOQ-ot

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

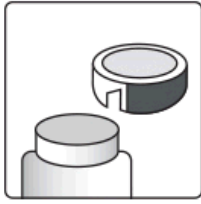
Ha idő előtt abbahagyja a RINVOQ szedését

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

Hogyan kell kinyitni a palackot?



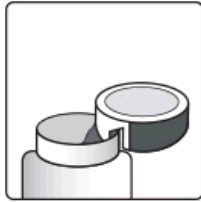
Fóliavágó eszköz - a palack kupakján



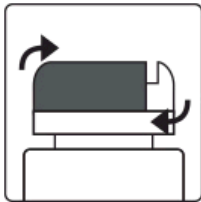
1. A fólia átszúrása

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

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



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



3. Amikor bevette a tablettát, csavarja vissza a kupakot a palackra, és zárja be.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Súlyos mellékhatások

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

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

Egyéb mellékhatások

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

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

- torok- és orrüregi fertőzések
- akné (pattanás)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- nem melanoma típusú bőrrák
- köhögés
- láz

- ajakherpesz (herpesz szimplex)
- hányinger (émelygés)
- a kreatin-kináz nevű enzim szintjének emelkedése, vérvizsgálattal mutatható ki
- alacsony fehérvérsejtszám, vérvizsgálattal mutatható ki
- emelkedett koleszterinszint (a koleszterin a vérben lévő egyik zsírfajta), vérvizsgálattal mutatható ki
- emelkedett májenzimszintek, vérvizsgálattal mutatható ki (májproblémákra utal)
- testtömeg-növekedés (hízás)
- a szórtüszők gyulladása (duzzanata)
- influenza
- anémia
- hasi fájdalom
- kimerültség (általános fáradtság és gyengeség)
- fejfájás
- csalánkiütés
- húgyúti fertőzés
- bőrkiütés

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a RINVOQ-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban **vagy a kupakkal szorosan lezárt palackban** tárolandó.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RINVOQ?

A készítmény hatóanyaga az upadacitinib.

RINVOQ 15 mg retard tabletta

- Minden egyes retard tabletta 15 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, mannit, borkősav, hipromellóz, kolloid vízmentes szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172), fekete vas-oxid (E 172).

RINVOQ 30 mg retard tabletta

- Minden egyes retard tabletta 30 mg upadacitinibnek megfelelő upadacitinib-hemihidráatot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, mannit, borkősav, hipromellóz, kolloid vízmentes szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), makrogol, talkum, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172).

RINVOQ 45 mg retard tabletta

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

Milyen a RINVOQ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

RINVOQ 15 mg retard tabletta

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

A tabletták buboréksomagolásban vagy palackban kerülnek forgalomba.

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

A RINVOQ palackban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 30 db retard tablettát tartalmazó kiszerelesben is forgalomba kerül; mely dobozok egy (30 tablettás kiszereles) vagy három (90 tablettás kiszereles) palackot tartalmaznak.

RINVOQ 30 mg retard tabletta

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

A tabletták buboréksomagolásban vagy palackban kerülnek forgalomba.

A RINVOQ 28 db vagy 98 db retard tablettát tartalmazó kiszerelesben kerül forgalomba. Minden egyes naptári jelöléssel ellátott buboréksomagolás 7 tablettát tartalmaz.

A RINVOQ palackban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 30 db retard tablettát tartalmazó kiszerelesben is forgalomba kerül; mely dobozok egy (30 tablettás kiszereles) vagy három (90 tablettás kiszereles) palackot tartalmaznak.

RINVOQ 45 mg retard tableta

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

A tabletták buboréksomagolásban vagy palackban kerülnek forgalomba.

A RINVOQ 28 db retard tablettát tartalmazó kiszerezésben kerül forgalomba.
Minden egyes naptári jelöléssel ellátott buboréksomagolás 7 tablettát tartalmaz.

A RINVOQ palackban, nedvességmegkötő anyaggal együtt, 28 db retard tablettát tartalmazó kiszerezésben is forgalomba kerül; mely dobozok egy palackot tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

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

QR-kód beillesztendő

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

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a upadacitinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a diabetes miatt kezelt betegeknél előforduló hypoglykaemiáról rendelkezésre álló, a szakirodalomban megjelent adatokra, a spontán jelentésekből származó, köztük egyes esetekben a szoros időbeli kapcsolatot mutató adatokra, a pozitív de-challenge-re és olyan esetekre, amikor az antidiabetikus terápiát abbahagyták vagy csökkentették a dózist, a PRAC a valószínűsíthető hatásmechanizmusra és a potenciális osztályhatásra való tekintettel úgy véli, hogy az upadacitinib és a hipoglikémia közötti ok-okozati összefüggés a diabetes miatt kezelt betegeknél legalább ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az upadacitinibet tartalmazó készítményekre vonatkozó termékinformációkat ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának felülvizsgálatát követően a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indokaival.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek módosítására vonatkozó indokok

A upadacitinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a upadacitinibet tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat aránya változatlan, feltéve hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosítását javasolja.