

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo (*upadacitinibum*).

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo (*upadacitinibum*).

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 45 mg upadacitinibo (*upadacitinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Violetinės spalvos 14 x 8 mm pailgos, abipus išgaubtos pailginto atpalaidavimo tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a15“.

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Raudonos spalvos 14 x 8 mm pailgos, abipus išgaubtos pailginto atpalaidavimo tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a30“.

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Geltonos arba margai geltonos spalvos 14 x 8 mm pailgos, abipus išgaubtos pailginto atpalaidavimo tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a45“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

RINVOQ yra skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMVR) buvo nepakankamas, arba kai pacientas vieno ar daugiau pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja. RINVOQ gali būti vartojamas vienas arba derinyje su metotreksatu.

Psoriazinis artritas

RINVOQ yra skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau LMVR buvo nepakankamas, arba kai pacientas vieno ar daugiau pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja. RINVOQ gali būti vartojamas vienas arba derinyje su metotreksatu.

Ašinis spondiloartritas

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-axSpA)

RINVOQ skirtas aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito gydymui suaugusiems, kuriems yra objektyvių uždegimo požymių, nustatytų remiantis padidėjusiu C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekiu ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu, ir kuriems atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamas.

Ankilozinis spondilitas (AS, radiografinis ašinis spondiloartritas)

RINVOQ yra skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam ankiloziniam spondilitui gydyti, jeigu atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas.

Atopinis dermatitas

RINVOQ yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus atopinio dermatito gydymui suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie atitinka kriterijus sisteminiam gydymui.

Opinis kolitas

RINVOQ skiriamas vidutinio sunkumo arba sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiesiems, kuriems atsakas į įprastą gydymą ar gydymą biologiniu vaistiniu preparatu buvo nepakankamas, buvo prarastas arba kurie minėtų gydymo būdų netoleravo.

Krono liga

RINVOQ skirtas vidutinio sunkumo arba sunkios aktyvios Krono ligos gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastą gydymą arba gydymą biologiniu vaistiniu preparatu buvo nepakankamas, buvo prarastas arba kurie minėtų gydymo būdų netoleravo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą upadacitinibu turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis ligų, kurioms gydyti skiriamas upadacitinibas, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas

Rekomenduojama upadacitinibo dozė yra 15 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, sergantiems ašiniu spondiloartritu, kuriems po 16-os savaitių gydymo klinikinis atsakas nepasireiškia, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą. Kai kuriems pacientams, kuriems gydymo pradžioje pasireiškė dalinis atsakas, po 16-os savaitių toliau tęsiant gydymą, atsakas gali pagerėti.

Atopinis dermatitas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama upadacitinibo dozė yra 15 mg arba 30 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento būklę:

- 15 mg dozė rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra padidėjusi venų tromboembolijos (VTE), didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠKR) (angl. MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*) ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių);
- 30 mg dozė vieną kartą per parą gali būti skiriama pacientams, kurių liga yra labai sunki, o VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika nėra padidėjusi (žr. 4.4 skyrių), arba kurių atsakas į 15 mg dozė vieną kartą per parą yra nepakankamas;
- reikėtų vartoti mažiausią veiksmingą dozė atsakui palaikyti.

65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

12–17 metų paaugliams

Rekomenduojama upadacitinibo dozė paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg, yra 15 mg vieną kartą per parą.

Kartu taikomas vietinis gydymas

Upadacitinibas gali būti vartojamas kartu su vietinio poveikio kortikosteroidais arba be jų. Vietiniai kalcineurino inhibitoriai gali būti vartojami jautrioms sritims, tokioms kaip veidas, kaklas, tarp odos klosčių ir lytinių organų sritys.

Pacientams, kuriems po 12-os savaitių nebuvo gydymo naudos, reikia apsvarstyti gydymo upadacitinibu nutraukimą.

Opinis kolitas

Indukcinis gydymas

Rekomenduojama indukcinė upadacitinibo dozė yra 45 mg vieną kartą per parą 8 savaites. Pacientams, kuriems iki 8-tos savaitės nenustatoma pakankama gydymo nauda, galima tęsti upadacitinibo vartojimą po 45 mg kartą per parą dar 8 savaites (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Visiems pacientams, kuriems 16 savaitę nenustatyta akivaizdi gydymo nauda, upadacitinibo vartojimas turi būti nutrauktas.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama palaikomoji upadacitinibo dozė yra 15 mg arba 30 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento būklę:

- 15 mg dozę rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra padidėjusi VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių);
- kai kuriems pacientams (pvz., kurių liga yra labai sunki arba kuriems reikalingas 16 savaičių indukcinis gydymas, o VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika nėra padidėjusi [žr. 4.4 skyrių], arba kurių atsakas į 15 mg dozę vieną kartą per parą yra nepakankamas) gali būti tikslinga skirti 30 mg dozę vieną kartą per parą;
- reikėtų vartoti mažiausią veiksmingą dozę atsakui palaikyti.

65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą upadacitinibu, kortikosteroidų dozę galima sumažinti ir (arba) gydymą jais nutraukti pagal standartines gydymo gaires.

Krono liga

Indukcinis gydymas

Rekomenduojama indukcinė upadacitinibo dozė yra 45 mg vieną kartą per parą 12 savaičių. Pacientams, kuriems po pradinio 12 savaičių indukcinio gydymo nenustatyta pakankama gydymo nauda, gali būti svarstoma taikyti ilgalaikį indukcinį gydymą dar 12 savaičių skiriant 30 mg dozę vieną kartą per parą. Šiems pacientams po 24 savaičių nenustačius akivaizdžios gydymo naudos, upadacitinibo vartojimas turi būti nutrauktas.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama palaikomoji upadacitinibo dozė yra 15 mg arba 30 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento būklę:

- 15 mg dozę rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra padidėjusi VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika (žr. 4.4 skyrių);
- pacientams, kurių liga yra labai sunki, o VTE, DNŠKR ir piktybinių navikų rizika nėra padidėjusi (žr. 4.4 skyrių), arba kurių atsakas į 15 mg dozę vieną kartą per parą yra nepakankamas, gali būti tikslinga skirti 30 mg dozę vieną kartą per parą;
- reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę atsakui palaikyti.

65 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama palaikomoji dozė yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą upadacitinibu, kortikosteroidų dozę galima sumažinti ir (arba) gydymą jais nutraukti pagal standartines gydymo gaires.

Sąveika

Opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams, vartojantiems stiprių citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo, klaritromicino), rekomenduojama indukcinė dozė yra 30 mg vieną kartą per parą, o palaikomoji – 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.5 skyrių).

Pradinės dozės skyrimas

Negalima pradėti gydymo pacientams, kurių absoliutus limfocitų skaičius (ALS) yra mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l arba hemoglobino koncentracija yra mažesnė kaip 8 g/dl (žr. 4.4 ir 4.8 skyrių).

Vartojimo laikinas nutraukimas

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol infekcija bus suvaldyta.

Gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą dėl laboratorinių tyrimų rodmenų

nenormalumų suvaldymo, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Laboratorinių tyrimų rodmenys ir stebėsenos rekomendacijos

Laboratorinių tyrimų rodmuo	Priemonės	Stebėsenos rekomendacijos
Absolius neutrofilų skaičius (ANS)	Gydymą reikia laikinai nutraukti, jeigu ANS yra mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l, ir galima jį atnaujinti, kai tik ANS vėl grįžta iki didesnio už šį rodmenį kiekio	Vertinti prieš pradėdant gydymą ir praėjus ne daugiau kaip 12 savaitių nuo gydymo pradžios, vėliau vertinti pagal individualų paciento priežiūros planą.
Absolius limfocitų skaičius (ALS)	Gydymą reikia laikinai nutraukti, jeigu ALS mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l, ir galima jį atnaujinti, kai tik ALS vėl grįžta iki didesnio už šį rodmenį kiekio	
Hemoglobinas (Hb)	Gydymą reikia laikinai nutraukti, jeigu Hb koncentracija yra mažesnė kaip 8 g/dl, ir galima jį atnaujinti, kai tik Hb koncentracija vėl grįžta iki didesnės už šį rodmenį koncentracijos	
Kepenų transaminazės	Įtarus vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, gydymą reikia laikinai nutraukti	Vertinti prieš pradėdant gydymą ir vėliau pagal įprastą paciento priežiūros planą.
Lipidai	Pacientus reikia prižiūrėti pagal tarptautines hiperlipidemijos stebėsenos kliniškes gaires	Vertinti po 12 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau pagal tarptautines hiperlipidemijos stebėsenos kliniškes gaires

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas

Apie 75 metų ir vyresnius pacientus duomenų yra nedaug.

Atopinis dermatitas

65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, nerekomenduojama vartoti didesnės kaip 15 mg dozės vieną kartą per parą (žr. 4.8 skyrių).

Opinis kolitas ir Krono liga

65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems opiniu kolitu ir Krono liga, nerekomenduojama vartoti didesnės kaip 15 mg palaikomosios dozės vieną kartą per parą (žr. 4.8 skyrių). Upadacitinibo saugumas ir veiksmingumas 75 metų ir vyresniems pacientams iki šiol nenustatyti.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Duomenų apie upadacitinibo vartojimą asmenims, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas,

upadacitinibą reikia vartoti atsargiai, kaip aprašyta 2 lentelėje. Upadacitinibo vartojimas nebuvo tirtas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama.

2 lentelė. Rekomenduojama dozė esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui^a

Terapinė indikacija	Rekomenduojama dozė vieną kartą per parą
Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas, atopinis dermatitas	15 mg
Opinis kolitas, Krono liga	Indukcinė dozė: 30 mg
	Palaikomoji dozė: 15 mg
^a Apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) nuo 15 iki < 30 ml/min/1,73m ²	

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Upadacitinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

RINVOQ saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų, sergantiems atopiniu dermatitu, nenustatytas. Duomenų nėra. Klinikinių duomenų apie poveikį paaugliams, sveriantiems < 40 kg, nėra (žr. 5.2 skyrių).

RINVOQ saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ašiniu spondiloartritu, opiniu kolitu ir Krono liga, nuo 0 iki mažiau kaip 18 metų nėra nustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

RINVOQ reikia vartoti per burną vieną kartą per parą bet kuriuo paros metu, valgant arba be maisto. Tabletes reikia nuryti sveikas, jų nedalinti, nesmulkinti ir nekramtyti, kad visa dozė būtų tinkamai suvartota.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TB) ar sunkios aktyvios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

- | |
|---|
| <p><u>Toliau nurodytiems pacientams upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>65 metų ir vyresniems pacientams;</u> - <u>pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga ar kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos faktoriai (pvz., pacientai, kurie šiuo metu ilgą laiką rūko ar anksčiau ilgą laiką rūkė);</u> - <u>pacientams, kuriems yra piktybinių navikų rizikos faktorių (pvz., šiuo metu yra ar anksčiau yra</u> |
|---|

buvę piktybinių navikų).

Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams

Atsižvelgiant į tai, kad didelės apimties atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito Jano kinazės [JAK] inhibitoriaus) tyrime 65 metų ir vyresniems pacientams buvo pastebėta padidėjusi DNŠKR, piktybinių navikų, sunkių infekcijų ir mirtingumo dėl bet kokios priežasties rizika, upadacitinibą šie pacientai gali vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Nepageidaujamų reakcijų rizika yra didesnė 65 metų ir vyresniems pacientams, vartojantiems 30 mg upadacitinibo dozę vieną kartą per parą. Todėl šios populiacijos pacientams rekomenduojama dozė ilgalaikiam vartojimui yra 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Imunosupresantai

Poveikis derinyje su kitais stipriais imunosupresantais, tokiais kaip azatioprinas, 6-merkaptopurinas, ciklosporinas, takrolimusas, ir biologiniais LMVR arba kitais JAK inhibitoriais klinikinių tyrimų metu netirtas, todėl kartu vartoti nerekomenduojama, nes negalima paneigti suminio imunitetą slopinančio poveikio rizikos.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias ir kartais mirtinas infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems upadacitinibą. Pneumonija ir celiulitas buvo dažniausiai pranešamos sunkios infekcijos, vartojant upadacitinibą (žr. 4.8 skyrių). Buvo pranešta apie bakterinę meningitą ir sepsį, pasireiškusius upadacitinibą vartojusiems pacientams. Iš oportunistinių infekcijų upadacitinibo vartojimo metu buvo pranešta apie tuberkuliozę, multidermatominę juosiančiąją pūslelinę, burnos / stemplės kandidozę ir kriptokokozę.

Gydymo upadacitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis, sunkiomis infekcijomis, įskaitant lokalizuotas infekcijas.

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą, prieš pradėdant skirti upadacitinibą pacientams:

- sergantiems lėtinėmis infekcinėmis ligomis ar pasikartojančiomis infekcijomis;
- kurie buvo sąlytyje su tuberkuliozės infekcija;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcija;
- gyvenusiems arba keliavusiems endeminėse tuberkuliozės ar endeminėse mikozių srityse, arba
- kuriems yra būklių, dėl kurių gali būti padidėjęs imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar gydymo upadacitinibu metu ir po jo nesivysto infekcijų požymiai ir simptomai. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija ar oportunistinė infekcija, gydymą upadacitinibu reikia laikinai sustabdyti. Jeigu vartojančiam upadacitinibą pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus, reikalingus pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinį gydymą. Infekcine liga susirgusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir, jeigu nėra paciento atsako į antimikrobinį gydymą, reikia laikinai sustabdyti jų gydymą upadacitinibu. Suvaldžius infekcinę ligą, galima atnaujinti gydymą upadacitinibu.

Didesnis sunkių infekcijų dažnis buvo pastebėtas pacientams, vartojusiems 30 mg upadacitinibo, palyginti su 15 mg upadacitinibo doze.

Kadangi infekcijų dažnis senyviems ir diabetu sergantiems pacientams bendrai yra didesnis, gydant senyvus ir diabetu sergančius pacientus reikia imtis atsargumo priemonių. 65 metų ir vyresniems pacientams upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 4.2 skyrių).

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą upadacitinibu, pacientai turi būti ištirti dėl tuberkuliozės (TB). Upadacitinibo negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia TB (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą upadacitinibu pacientams, kuriems prieš tai nebuvo taikytas gydymas nuo latentinės TB, ar pacientams, kuriems yra TB infekcijos rizikos veiksnių, reikia apsvarstyti gydymo nuo tuberkuliozės poreikį.

Siekiant nuspręsti, ar konkrečiam pacientui reikia skirti gydymą nuo tuberkuliozės, rekomenduojama pasitarti su gydytoju, turinčiu TB gydymo patirties.

Pacientus, įskaitant tuos, kurių latentinės TB tyrimas prieš pradėdant gydymą buvo neigiamas, reikia stebėti, ar jiems nesivysto TB infekcijos požymiai ir simptomai.

Virusų reaktyvacija

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie virusų reaktyvaciją, įskaitant *herpes* virusų (pvz., juosiančiosios pūslelinės) reaktyvacijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Manoma, kad japonų pacientams, gydytiems upadacitinibu, juosiančiosios pūslelinės rizika buvo didesnė. Jeigu pacientui pasireiškia juosiančioji pūslelinė, reikia apsvarstyti laikiną gydymo upadacitinibu sustabdymą iki tol, kol epizodas praeis.

Prieš pradėdant gydymą upadacitinibu, pacientams turi būti atlikta patikra dėl virusinio hepatito, o vėliau gydymo metu pacientus reikia stebėti dėl galimos viruso reaktyvacijos. Pacientai, kuriems buvo aptikti antikūnai prieš hepatitą C ir buvo rasta hepatito C virusų RNR, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Pacientai, kuriems buvo aptikta antikūnų prieš hepatito B paviršinį antigeną ar hepatito B virusų (HBV) DNR, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Gydymo upadacitinibu metu pacientams aptikus hepatito B viruso DNR, juos turi konsultuoti hepatologas.

Skiepijimas

Duomenų apie upadacitinibą vartojančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvomis vakcinomis nėra. Skiepyti gyvomis susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba prieš pat gydymą upadacitinibu nerekomenduojama. Prieš pradėdant gydymą upadacitinibu, rekomenduojama, kad pacientai būtų paskiepyti visomis vakcinomis, įskaitant profilaktinę vakcinaciją nuo juosiančiosios pūslelinės, atsižvelgiant į dabartines imunizacijos rekomendacijas (adjuvantinės rekombinantinės glikoproteino E juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) vakcinos ir inaktyvuotos pneumokokinės polisacharidinės konjuguotos vakcinos [13-valentės, adsorbuotos] vartojimo kartu su upadacitinibu duomenys pateikiami 5.1 skyriuje).

Piktybiniai navikai

Gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems JAK inhibitorius, įskaitant upadacitinibą, pasireiškusius limfomos ir kitų piktybinių navikų atvejus.

Didelės apimties palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamo atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu 50 metų ir vyresniems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurie turėjo bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos faktorių ir vartojo tofacitinibą, buvo nustatytas didesnis piktybinių navikų (ypač plaučių vėžio, limfomos ir nemelanominio odos vėžio [NMOV]) dažnis, palyginti su tumoru nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitorius vartojusiais pacientais.

Didesnis piktybinių navikų dažnis buvo pastebėtas pacientams, vartojusiems 30 mg upadacitinibo, palyginti su 15 mg upadacitinibo doze.

65 metų ir vyresniems pacientams, pacientams, kurie šiuo metu ilgą laiką rūko ar anksčiau ilgą laiką rūkė, arba kuriems yra kitų piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu yra ar anksčiau yra buvę piktybinių navikų), upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Nemelanominis odos vėžys

Pranešta apie upadacitinibu gydytiems pacientams išsivysčiusį NMOV (žr. 4.8 skyrių). Didesnis NMOV dažnis buvo pastebėtas pacientams, vartojusiems 30 mg upadacitinibo, palyginti su 15 mg upadacitinibo doze. Visiems pacientams, ypač tiems, kuriems yra odos vėžio rizikos faktorių, rekomenduojama periodiškai apžiūrėti odą.

Kraujo nenormalumai

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta, kad mažiau kaip ≤ 1 % pacientų absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) buvo mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l, absoliutus limfocitų skaičius (ALS) buvo mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l ir hemoglobino koncentracija buvo mažesnė kaip 8 g/dl (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems įprastos priežiūros metu išmatuojamas mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l ANS, mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l ALS arba mažesnė kaip 8 g/dl hemoglobino koncentracija, gydymo pradėti negalima arba gydymą reikia laikinai nuraukti (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto perforacija

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie divertikulito ir virškinimo trakto perforacijos atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Upadacitinibą reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems gali būti virškinimo trakto perforacijos rizika (pvz., pacientams, kurie serga divertikuline liga, kuriems yra buvęs divertikulitas arba kurie vartoja nesteroidinius vaistus nuo uždegimo [NVNU], kortikosteroidus arba opioidus). Pacientams, sergantiems aktyvia Krono liga, yra padidėjusi žarnyno perforacijos išsivystymo rizika. Pacientų, kuriems naujai pasireiškia pilvo simptomai ir požymiai, būklę reikia nedelsiant įvertinti, siekiant kuo anksčiau nustatyti divertikulitą arba virškinimo trakto perforaciją.

Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Klinikinių tyrimų su upadacitinibu metu pastebėta didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinų.

Didelės apimties palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamo atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu 50 metų ir vyresniems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurie turėjo bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ir vartojo tofacitinibą, buvo nustatytas didesnis DNŠKR reiškinų (kurie buvo apibrėžiami kaip mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtinas miokardo infarktas [MI] ir nemirtinas insultas) dažnis, palyginti su TNF inhibitorius vartojusiais pacientais.

Todėl 65 metų ir vyresniems pacientams, pacientams, kurie šiuo metu ilgą laiką rūko ar anksčiau ilgą laiką rūkė, ir pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga ar kurie turi kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Lipidai

Gydymas upadacitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu lipidų rodmenis, įskaitant bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracijos, padidėjimu (žr. 4.8 skyrių). Paskyrus gydymą statiniais, padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija sumažėjo iki prieš gydymą buvusios koncentracijos, tačiau įrodymų nepakanka. Šių lipidų rodmenų įtakos sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirtingumo nuo

lipidų rodmenų padidėjimo nebuvo nustatyta (žr. 4.2 skyriuje „Stebėsenos gaires“).

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas

Gydymas upadacitinibu buvo susijęs su padažnėjusiu kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, lyginant su placebo.

Prieš pradėdant gydymą ir vėliau reikia reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius. Rekomenduojama nedelsiant ištirti bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis, siekiant nustatyti galimus vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejus.

Nustačius ALT ar AST aktyvumo padidėjimą įprastai prižiūrint pacientą ir įtarus vaistinio preparato sukeltą kepenų pažaidą, upadacitinibo vartojimą reikia laikinai nutraukti iki tol, kol ši diagnozė bus paneigta.

Venų tromboembolija

Klinikiniuose upadacitinibo tyrimuose buvo pastebėta giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejų.

Didelės apimties palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamo atsitiktinių imčių tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu 50 metų ir vyresniems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurie turėjo bent vieną papildomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnį ir vartojo tofacitinibą, buvo nustatytas nuo dozės priklausantis didesnis VTE reiškinių (įskaitant GVT ir PE) dažnis, palyginti su TNF inhibitorius vartojusiais pacientais.

Pacientams, kurie turi širdies ir kraujagyslių ligų ar piktybinių navikų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 skyrių „Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai“ ir „Piktybiniai navikai“), upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems buvo nustatyta VTE rizikos veiksnių kitokių nei širdies ir kraujagyslių ligų ar piktybinių navikų rizikos veiksniai, upadacitinibą reikia vartoti atsargiai. Kitokių VTE rizikos veiksnių, nei širdies ir kraujagyslių ligų ar piktybinių navikų rizikos veiksniai, turintys pacientai apima pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė VTE, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija, kurie yra imobilizuoti, vartoja sudėtinus hormoninius kontraceptikus ar pakaitinę hormonų terapiją ir turi įgimtų krešėjimo sutrikimų. Gydymo upadacitinibu metu pacientus reikia periodiškai iš naujo įvertinti, kad būtų galima nustatyti VTE rizikos pokyčius. Tuoju pat įvertinkite VTE požymių ir simptomų turinčius pacientus, o jei įtariate VTE, nutraukite upadacitinibo vartojimą nepriklausomai nuo dozės.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie upadacitinibą vartojusiems pacientams pasireiškusias sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, tokias kaip anafilaksija ir angioedema. Jei pasireiškia kliniškai reikšminga padidėjusio jautrumo reakcija, nutraukite upadacitinibo vartojimą ir pradėkite tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo cukrinio diabeto

Gauta pranešimų apie hipoglikemiją pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto ir kuriems buvo pradėtas gydymas JAK inhibitoriais, įskaitant upadacitinibą. Tuo atveju, jei atsiranda hipoglikemija, gali prireikti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų galimas poveikis upadacitinibo farmakokinetikai

Upadacitinibas daugiausia metabolizuojamas CYP3A4. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina arba indukuoja CYP3A4, gali turėti įtakos upadacitinibo ekspozicijai kraujo plazmoje.

Vartojimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (tokiais kaip ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas ir greipfrutai), upadacitinibo ekspozicija padidėja. Klinikinio tyrimo metu kartu vartojant upadacitinibą su ketokonazolu, upadacitinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 70 % ir 75 %. 15 mg upadacitinibo kartą per parą dozę reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems skiriamas ilgalaikis gydymas stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Upadacitinibo 30 mg dozė vieną kartą per parą nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga atopiniu dermatitu ir kuriems skiriamas ilgalaikis gydymas stipriais CYP3A4 inhibitoriais. Opiniu kolitu arba Krono liga sergantiems pacientams, vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių, rekomenduojama indukcinė dozė yra 30 mg vieną kartą per parą, o rekomenduojama palaikomoji dozė – 15 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Apsvarstykite alternatyvas stipriam CYP3A4 inhibitoriui, jeigu jo vartojimas yra ilgalaikis. Gydymo upadacitinibu metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų.

Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (tokiais kaip rifampicinas ir fenitoinas), upadacitinibo ekspozicija sumažėja, todėl gali sumažėti upadacitinibo terapinis poveikis. Klinikinio tyrimo metu vartojant upadacitinibą po kartotinių rifampicino (stipraus CYP3A induktoriaus) dozių, upadacitinibo C_{max} ir AUC atitinkamai sumažėjo maždaug 50 % ir 60 %. Jei upadacitinibas vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, pacientus reikia stebėti dėl ligos aktyvumo pokyčių.

Metotreksatas ir pH keičiantys vaistiniai preparatai (pvz., antacidiniai vaistiniai preparatai ar protonų siurblio inhibitoriai) įtakos upadacitinibo ekspozicijai kraujo plazmoje neturi.

Galimas upadacitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Skiriant kartotines upadacitinibo 30 mg arba 45 mg dozes vieną kartą per parą sveikiems asmenims, poveikis midazolamo (jautrus CYP3A substratas) ekspozicijai kraujo plazmoje buvo ribotas (midazolamo AUC ir C_{max} sumažėjo 24–26 %), o tai rodo, kad upadacitinibas, vartojamas po 30 mg arba 45 mg vieną kartą per parą, gali silpnai slopinti CYP3A. Klinikinio tyrimo metu sveikiems asmenims vartojant kartotines upadacitinibo 30 mg dozes vieną kartą per parą, rozuvastatino ir atorvastatino AUC sumažėjo atitinkamai 33 % ir 23 %, o rozuvastatino C_{max} – 23 %. Upadacitinibas atorvastatino C_{max} ar orto-hidroksiatorvastatino (pagrindinio aktyvaus atorvastatino metabolito) ekspozicijai plazmoje reikšmingo poveikio nesukėlė. Skiriant kartotines upadacitinibo 45 mg dozes vieną kartą per parą sveikiems asmenims, šiek tiek padidėjo dekstrometorfano (jautraus CYP2D6 substrato) AUC ir C_{max} rodikliai (atitinkamai 30 % ir 35 %), o tai rodo, kad upadacitinibas, vartojamas po 45 mg vieną kartą per parą, silpnai slopina CYP2D6. Nerekomenduojama koreguoti CYP3A substratų, CYP2D6 substratų, rozuvastatino arba atorvastatino dozės, kai jie skiriami kartu su upadacitinibu.

Upadacitinibas nesukelia reikšmingo poveikio etinilestradiolio, levonorgestrelio, metotreksato arba vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ar CYP2C19, ekspozicijai kraujo plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 4 savaites po paskutinės upadacitinibo dozės. Pediatrinio amžiaus pacientės ir (arba) jų tėvai / globėjai turėtų būti informuoti apie būtinybę kreiptis į gydantį gydytoją, kai pacientei, vartojant upadacitinibą, prasideda pirmosios mėnesinės.

Nėštumas

Duomenų apie upadacitinibo vartojimą nėščioms moterims nėra arba yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Upadacitinibas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, sukeldamas nepageidaujamą poveikį žiurkių vaisiaus kaulų vystymuisi bei triušių vaisiaus širdies vystymuisi, esant ekspozicijai *in utero*.

Upadacitinibo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu pacientė pastoja vartodama upadacitinibą, tėvai turi būti informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar upadacitinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad upadacitinibas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Upadacitinibo negalima vartoti žindymo metu. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą upadacitinibu.

Vaisingumas

Upadacitinibo poveikis žmogaus vaisingumui nebuvo įvertintas. Tyrimai su gyvūnais neparodė poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Upadacitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamuose reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (≥ 2 proc. pacientų pagal bent vienoje iš pateiktų indikacijų, kuriose dažnis buvo didžiausias), vartojant 15 mg upadacitinibo, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (19,5 %), kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas kraujyje (8,6 %), padidėjęs alanino transaminazės kiekis (4,3 %), bronchitas (3,9 %), pykinimas (3,5 %), neutropenija (2,8 %), kosulys (2,2 %), padidėjęs aspartato transaminazės kiekis (2,2 %) ir hipercholesterolemija (2,2 %).

Placebu kontroliuojamų atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 % pacientų), vartojant 15 mg ar 30 mg upadacitinibo dozes, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (25,4 %), aknė (15,1 %), paprastoji pūslelinė (8,4 %), galvos skausmas (6,3 %), KFK aktyvumo padidėjimas kraujyje (5,5 %), kosulys (3,2 %), folikulitas (3,2 %), pilvo skausmas (2,9 %), pykinimas (2,7 %), neutropenija (2,3 %), pireksija (2,1 %) ir gripas (2,1 %).

Placebu kontroliuojamuose opinio kolito ir Krono ligos indukcinio ir palaikomojo gydymo klinikiniuose tyrimuose dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 3\%$ pacientų) vartojant 45 mg, 30 mg arba 15 mg upadacitinibo dozę buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (19,9 %), karščiavimas (8,7 %), KFK aktyvumo padidėjimas kraujyje (7,6 %), anemija (7,4 %), galvos skausmas (6,6 %), aknė (6,3 %), juosiančioji pūslelinė (6,1 %), neutropenija (6,0 %), išbėrimas (5,2 %), pneumonija (4,1 %), hipercholesterolemija (4,0 %), bronchitas (3,9 %), padidėjęs aspartato transaminazės aktyvumas (3,9 %), nuovargis (3,9 %), folikulitas (3,6 %), padidėjęs alanino transaminazės aktyvumas (3,5 %), paprastoji pūslelinė (3,2 %) ir gripas (3,2 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikio gydymo upadacitinibu saugumo profilis iš esmės buvo panašus į placebo kontroliuojamo laikotarpio saugumo profilį visose indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra paremtos patirtimi, sukaupta klinikinių tyrimų metu. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). 3 lentelėje pateikti nepageidaujamų reakcijų dažniai, pagrįsti didesniu nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta RINVOQ reumatologinių ligų (vartojant 15 mg), atopinio dermatito (vartojant 15 mg ir 30 mg), opinio kolito (vartojant 15 mg, 30 mg ir 45 mg) arba Krono ligos (15 mg, 30 mg ir 45 mg) klinikiniuose tyrimuose, dažniu. Kai buvo pastebėti ryškūs dažnio skirtumai tarp indikacijų, jie pateikti po lentele esančiose išnašose.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos.

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (VKTI) ^a	Bronchitas ^{a,b} Juosiančioji pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) ^a Paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>) ^a Folikulitas Gripas Šlapimo takų infekcija Pneumonija ^{a,h}	Burnos kandidozė Divertikulitas Sepsis
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Nemelanominis odos vėžys ^f	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija ^a Neutropenija ^a Limfopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		Dilgėlinė ^{c,g}	Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos ^{a,e}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipercholesterolemija ^{a,b} Hiperlipidemija ^{a,b}	Hipertrigliceridemija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pilvo skausmas ^{a,d} Pykinimas	Virškinimo trakto perforacija ⁱ

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinių audinių sutrikimai	Aknė ^{a,c,d,g}	Išbėrimas ^a	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis Karščiavimas	
Tyrimai		KFK aktyvumo padidėjimas kraujyje ALT aktyvumo padidėjimas ^b AST aktyvumo padidėjimas ^b Svorio padidėjimas ^g	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas ^a	
<p>^a Pateikta kaip sugrupuoti terminai</p> <p>^b Atopinio dermatito tyrimuose bronchito, hipercholesterolemijos, hiperlipidemijos, ALT aktyvumo padidėjimo ir AST aktyvumo padidėjimo dažnis buvo nedažnas.</p> <p>^c Reumatologinių ligų tyrimuose aknės dažnis buvo dažnas, o dilgėlinės – nedažnas.</p> <p>^d Opinio kolito tyrimuose aknės dažnis buvo dažnas; pilvo skausmas vartojant upadacitinibą pasireiškė rečiau, nei vartojant placebo.</p> <p>^e Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją ir angioedemą.</p> <p>^f Dauguma įvykių, apie kuriuos buvo pranešta, buvo odos bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščialąstelinė karcinoma.</p> <p>^g Sergant Krono liga aknės dažnis buvo dažnas, o dilgėlinės ir svorio padidėjimo – nedažnas.</p> <p>^h Pneumonijos dažnis buvo dažnas sergant Krono liga ir nedažnas esant kitoms indikacijoms.</p> <p>ⁱ Dažnis paremtas Krono ligos klinikiniais tyrimais</p>			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Reumatooidinis artritas

Infekcinės ligos

Remiantis placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų LMVR fone duomenimis, sergamumas visomis infekcinėmis ligomis per 12–14 savaičių laikotarpį buvo 27,4 % upadacitinibo 15 mg grupėje, lyginant su 20,9 % placebo grupėje. Metotreksato (MTX) kontroliuojamų tyrimų metu infekcijos pasireiškimo dažnis per 12–14 savaičių laikotarpį buvo 19,5 % upadacitinibo 15 mg monoterapijos grupėje, lyginant su 24,0 % MTX grupėje. Bendras ilgalaikis infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg grupėje visų penkių III fazės klinikinių tyrimų metu (2 630 pacientų) sudarė 93,7 reiškinio per 100 paciento metų.

Remiantis placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų LMVR fone duomenimis, sergamumas sunkiomis infekcijomis per 12–14 savaičių laikotarpį buvo 1,2 % upadacitinibo 15 mg grupėje, lyginant su 0,6 % placebo grupėje. Metotreksato (MTX) kontroliuojamų tyrimų metu sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis per 12–14 savaičių laikotarpį buvo 0,6 % upadacitinibo 15 mg monoterapijos grupėje, lyginant su 0,4 % MTX grupėje. Bendras ilgalaikis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg grupėje visų penkių III fazės klinikinių tyrimų metu sudarė 3,8 reiškinio per 100 paciento-metų. Dažniausia sunki infekcija buvo plaučių uždegimas. Ilgalaikio gydymo metu sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis išliko stabilus.

Oportunistinės infekcijos (išskyrus tuberkuliozę)

Remiantis placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų LMVR fone duomenimis, sergamumas

oportunistinėmis infekcinėmis ligomis per 12–14 savaičių laikotarpį buvo 0,5 % upadacitinibo 15 mg grupėje, lyginant su 0,3 % placebo grupėje. Metotreksato (MTX) kontroliuojamų tyrimų metu per 12–14 savaičių laikotarpį oportunistinių infekcijų nepasireiškė upadacitinibo 15 mg monoterapijos grupėje, o MTX grupėje oportunistinių infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 0,2 %. Bendras ilgalaikis oportunistinių infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg grupėje visų penkių III fazės klinikinių tyrimų metu sudarė 0,6 reiškinio per 100 paciento metų.

Ilgalaikis juosiančiosios pūslelinės pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg grupėje visų penkių III fazės klinikinių tyrimų metu buvo 3,7 reiškinio per 100 paciento metų. Dauguma juosiančiosios pūslelinės atvejų buvo susiję su vienu dermatomu ir buvo nesunkūs.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų LMVR fone iki 12–14 savaičių laikotarpio duomenimis, alaninaminotransferazių (ALT) ir aspartataminotransferazių (AST) suaktyvėjimas bent vieno tyrimo metu, 3 ir daugiau kartų viršijantis viršutinę normos ribą (VNR), buvo stebėtas atitinkamai 2,1 % ir 1,5 % 15 mg vartojusių upadacitinibą pacientų grupėje, lyginant su atitinkamai 1,5 % ir 0,7 % pacientų, vartojusių placebo. Dauguma atvejų kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas nesukėlė simptomų ir buvo laikinas.

Remiantis MTX kontroliuojamų tyrimų iki 12–14 savaičių laikotarpio duomenimis, ALT ir AST suaktyvėjimas bent vieno tyrimo metu, 3 ir daugiau kartų viršijantis VNR, buvo stebėtas atitinkamai 0,8 % ir 0,4 % 15 mg upadacitinibu gydytų pacientų grupėje, lyginant su atitinkamai 1,9 % ir 0,9 % pacientų, vartojusių MTX.

ALT ar AST suaktyvėjimo pobūdis ir dažnis bėgant laikui, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą, išliko stabilūs.

Lipidų koncentracijos padidėjimas

Gydymas 15 mg upadacitinibo doze buvo susijęs su lipidų rodmenų, įskaitant bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio koncentracijų, padidėjimu. MTL ir DTL santykis nepakito. Padidėjimas buvo stebimas nuo 2 iki 4 gydymo savaitės ir išliko stabilus ilgalaikio gydymo metu. Tarp kontroliuojamuose tyrimuose dalyvaujančių pacientų, kurių pradinės vertės buvo mažesnės už nurodytas ribas, per 12–14 savaičių laikotarpį buvo stebimas bent vienas atvejis toks rodmenų padidėjimo virš nurodytų ribų (įskaitant pacientus, kuriems nustatyta atskirai padidėjusi vertė) dažnis:

- Bendras cholesterolio kiekis $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62 %, lyginant su 31 %, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse.
- MTL cholesterolis $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42 %, lyginant su 19 %, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse.
- DTL cholesterolio $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89 %, lyginant su 61 %, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse.
- Trigliceridai $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): atitinkamai 25 % lyginant su 15 %, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse.

Kreatinfosfokinazė

Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų LMVPR fone 12–14 savaičių laikotarpio duomenimis, buvo stebimas KFK suaktyvėjimas. KFK suaktyvėjimas (daugiau kaip 5 kartus viršijantis VNR) pasireiškė 1,0 % ir 0,3 % pacientų per 12–14 savaičių, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Dauguma atvejų suaktyvėjimas daugiau kaip 5 kartus viršijantis VNR buvo laikinas ir dėl to neprireikė nutraukti gydymo. Vidutinis KFK suaktyvėjimas buvo pastebėtas 4-ąją savaitę, 12 savaitę vidutinis KFK suaktyvėjimas buvo 60 V/l, ir vėliau rodmenys išliko pastoviai didesni už pradinis, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą.

Neutropenija

Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų LMVPR fone iki 12–14 savaičių laikotarpio duomenimis, neutrofilų kiekis sumažėjo žemiau 1×10^9 ląstelių/l bent vieno matavimo metu 1,1 % ir <0,1 % pacientų, atitinkamai 15 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Klinikinių tyrimų metu gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl ANS < 1×10^9 ląstelių/l (žr. 4.2 skyrių). Vidutiniškai neutrofilų skaičius sumažėjo per 4–8 savaites. Laikui bėgant, įskaitant ilgalaikį gydymo pratęsimą, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas išliko stabilus ir buvo mažesnis nei pradinis.

Psoriazinis artritas

Bendrai, buvo pastebėta, kad aktyviu psoriazinio artritu sergančių pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, saugumo duomenys atitiko pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, saugumo duomenis. Tarp pacientų, gydytų upadacitinibo ir MTX deriniu, lyginant su pacientais, gydytais monoterapija, buvo nustatytas didesnis sunkių infekcijų dažnis (atitinkamai 2,6 sunkių infekcijų atveju 100 paciento metų ir 1,3 atveju 100 paciento metų) ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų dažnis (III laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas ir didesnis dažnis atitinkamai 1,4 % ir 0,4 % pacientų).

Ašinis spondiloartritas

Bendrai, buvo pastebėta, kad aktyviu ašiniu spondiloartritu sergančių pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, saugumo duomenys atitiko pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, saugumo duomenis. Naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Atopinis dermatitas

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu infekcijų pasireiškimo dažnis per 16 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 39 % ir 43 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 30 % placebo grupėje. Ilgalaikis infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 98,5 ir 109,6 reiškinio per 100 paciento metų.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis per 16 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 0,8 % ir 0,4 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 0,6 % placebo grupėje. Ilgalaikis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 2,3 ir 2,8 reiškinio per 100 paciento metų.

Oportunistinės infekcijos (išskyrus tuberkuliozę)

Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu visos oportunistinės infekcijos (išskyrus tuberkuliozę ir juostinę pūslelinę), apie kurias pranešta, buvo herpetinė egzema. Herpetinės egzemos pasireiškimo dažnis per 16 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 0,7 % ir 0,8 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 0,4 % placebo grupėje. Ilgalaikis herpetinės egzemos pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 1,6 ir 1,8 reiškinio per 100 paciento metų. Pranešta apie vieną stemplės kandidozės atvejį vartojant 30 mg upadacitinibo.

Ilgalaikis juosiančiosios pūslelinės pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 3,5 ir 5,2 reiškinio per 100 paciento metų. Dauguma juosiančiosios pūslelinės atvejų buvo susiję su vienu dermatomu ir buvo nesunkūs.

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Nuo dozės priklausantys ALT ir (arba) AST ($\geq 3 \times$ VNR) padidėjimas, lipidų parametrų, KFK verčių ($> 5 \times$ VNR) pakitimai ir neutropenija (ANC < 1×10^9 ląstelių/l), susiję su gydymu upadacitinibu,

buvo panašūs į stebėtus reumatologinių ligų klinikiniuose tyrimuose.

Nedidelis MTL cholesterolio kiekio padidėjimas po 16 savaitės buvo stebėtas atopinio dermatito tyrimuose.

Opinis kolitas

Opiniu kolitu sergantiems pacientams stebėti saugumo duomenys visumoje atitiko pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, saugumo duomenis.

Didesnis juosiančiosios pūslelinės dažnis buvo pastebėtas per 16 savaičių trukmės indukcinį gydymą, palyginti su 8 savaičių trukmės indukcinio gydymu.

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu infekcinių ligų dažnis per 8 savaičių laikotarpį buvo 20,7 % upadacitinibo 45 mg grupėje, palyginti su 17,5 % dažniu placebo grupėje. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu infekcinių ligų dažnis per 52 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 38,4 % ir 40,6 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 37,6 % dažniu placebo grupėje. Ilgalakis infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 73,8 ir 82,6 reiškinio per 100 paciento metų.

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu sunkių infekcijų dažnis per 8 savaičių laikotarpį tiek upadacitinibo 45 mg grupėje, tiek placebo grupėje buvo 1,3 %. Per 8 savaičių tęstinį gydymą 45 mg upadacitinibo doze papildomų sunkių infekcijų nepastebėta. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu sunkių infekcinių ligų dažnis per 52 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 3,2 % ir 2,4 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 3,3 % dažniu placebo grupėje. Ilgalakis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 4,1 ir 3,9 reiškinio per 100 paciento metų. Sunki infekcija, apie kurią buvo pranešama dažniausiai gydymo indukcinėmis ir palaikomosiomis dozėmis fazių metu, buvo COVID-19 pneumonija.

Oportunistinės infekcijos (išskyrus tuberkuliozę)

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu oportunistinių infekcinių ligų (išskyrus tuberkuliozę ir juosiančiąją pūslelinę) dažnis per 8 savaičių laikotarpį upadacitinibo 45 mg grupėje buvo 0,4 %, o placebo grupėje – 0,3 %. Per 8 savaičių tęstinį gydymą 45 mg upadacitinibo doze papildomų oportunistinių infekcijų (išskyrus tuberkuliozę ir juosiančiąją pūslelinę) nepastebėta. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu oportunistinių infekcijų (išskyrus tuberkuliozę ir juosiančiąją pūslelinę) pasireiškimo dažnis per 52 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 0,8 % ir 0,4 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 0,8 % dažniu placebo grupėje. Ilgalakis oportunistinių infekcijų (išskyrus tuberkuliozę ir juosiančiąją pūslelinę) pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 0,6 ir 0,3 reiškinio per 100 paciento metų.

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu juosiančiosios pūslelinės dažnis per 8 savaičių laikotarpį upadacitinibo 45 mg grupėje buvo 0,6 %, o placebo grupėje – 0 %. Juosiančiosios pūslelinės per 16 savaičių gydymo 45 mg upadacitinibu laikotarpį dažnis buvo 3,9 %. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu juosiančiosios pūslelinės dažnis per 52 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 4,4 % ir 4,0 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 0 % dažniu placebo grupėje. Ilgalakis juosiančiosios pūslelinės pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse atitinkamai buvo 5,7 ir 6,3 reiškinio per 100 paciento metų.

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Indukcinio ir palaikomojo gydymo klinikinių tyrimų metu ALT ir (arba) AST ($\geq 3 \times \text{VNR}$) laboratorinių tyrimų rodmenų padidėjimas, KFK verčių ($> 5 \times \text{VNR}$) laboratoriniai pakitimai ir

neutropenija ($ANS < 1 \times 10^9$ ląstelių/l), susiję su gydymu upadacitinibu, buvo panašūs į tuos, kurie buvo stebėti reumatologinių ligų ir atopinio dermatito klinikiniuose tyrimuose. Buvo stebėti nuo dozės priklausantys šių laboratorinių parametrų pokyčiai, susiję su gydymu 15 mg ir 30 mg upadacitinibo dozėmis.

Placebu kontroliuojamų iki 8 savaičių trukmės indukcinio tyrimų metu limfocitų kiekis sumažėjo žemiau $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l bent vieno matavimo metu 2,0 % ir 0,8 % pacientų, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Placebu kontroliuojamo iki 52 savaičių trukmės palaikomojo gydymo tyrimo metu limfocitų kiekis sumažėjo žemiau $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l bent vieno matavimo metu 1,6%, 0,8 % ir 0,8 % pacientų, atitinkamai 15 mg bei 30 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Klinikinių tyrimų metu gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl $ALS < 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l (žr. 4.2 skyrių). Gydymo upadacitinibu metu reikšmingų vidutinio limfocitų kiekio pokyčių nepastebėta.

Padidėję lipidų rodmenys buvo pastebėti 8-ąją gydymo 45 mg upadacitinibu savaitę ir iš esmės išliko stabilūs ilgesnio gydymo 15 mg ir 30 mg upadacitinibo dozėmis metu. Tarp placebo kontroliuojamuose indukcinio gydymo tyrimuose dalyvavusių pacientų, kurių pradinės vertės buvo mažesnės už nurodytas ribas, per 8 savaičių laikotarpį buvo pastebėtas toks pacientų bent vieno rodmenų padidėjimo virš nurodytų ribų (įskaitant pacientus, kuriems nustatyta atskirai padidėjusi vertė) dažnis:

- bendras cholesterolio kiekis $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49 %, palyginti su 11 %, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse;
- MTL cholesterolis $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27 %, palyginti su 9 %, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse;
- DTL cholesterolio $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79 %, palyginti su 36 %, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse;
- trigliceridai $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6 %, palyginti su 4 %, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse.

Krono liga

Bendrai, buvo pastebėta, kad Krono liga sergančių upadacitinibu gydytų pacientų saugumo duomenys atitiko žinomus upadacitinibo saugumo duomenis.

Sunkios infekcijos

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo tyrimų metu sunkių infekcinių ligų dažnis per 12 savaičių laikotarpį buvo 1,9 % upadacitinibo 45 mg grupėje, palyginti su 1,7 % dažniu placebo grupėje. Placebu kontroliuojamo palaikomojo gydymo tyrimo metu sunkių infekcinių ligų dažnis per 52 savaičių laikotarpį buvo atitinkamai 3,2 % ir 5,7 % upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse, palyginti su 4,5 % dažniu placebo grupėje. Ilgalaikis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis upadacitinibo 15 mg ir 30 mg grupėse tarp pacientų, kuriems buvo pasireiškęs atsakas į indukcinį gydymą 45 mg upadacitinibo, atitinkamai buvo 5,1 ir 7,3 reiškinių per 100 paciento metų. Sunki infekcija, apie kurią buvo pranešama dažniausiai gydymo indukcinėmis ir palaikomosiomis dozėmis tyrimų metu, buvo virškinimo trakto infekcijos.

Virškinimo trakto perforacija

Placebu kontroliuojamų indukcinio gydymo III fazės klinikinių tyrimų metu, 1 pacientui (0,1 %), vartojusiam 45 mg upadacitinibo dozę, stebėta virškinamojo trakto perforacija ir nė vienam pacientui, vartojusiam placebo, virškinamojo trakto perforacijos nestebėta per 12-ka savaičių. Indukcinio gydymo tyrimuose virškinamojo trakto perforacija pasireiškė 4 pacientams (0,4 %) tarp visų pacientų, gydytų 45 mg upadacitinibo doze (n=938).

Ilgalaikės placebo kontroliuojamos stadijos metu virškinimo trakto perforacija pasireiškė 1 pacientui, vartojusiam placebo (0,7 reiškinio per 100 paciento metų), 1 pacientui, vartojusiam 15 mg upadacitinibo (0,4 reiškinio per 100 paciento metų) ir 1 pacientui, vartojusiam 30 mg upadacitinibo dozes (0,4 reiškinio per 100 paciento metų). Tarp visų pacientų, kuriems ilgalaikio gydymo metu buvo skiriama “gelbstinti” 30 mg upadacitinibo dozė (n = 336), virškinamojo trakto perforacija pasireiškė 3 pacientams (0,8 reiškinio per 100 paciento metų).

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Indukcinio ir palaikomojo gydymo klinikinių tyrimų metu ALT ir (arba) AST ($\geq 3 \times \text{VNR}$) laboratorinių tyrimų rodmenų padidėjimas, KFK verčių ($> 5 \times \text{VNR}$) laboratoriniai pakitimai, neutropenija ($\text{ANS} < 1 \times 10^9$ ląstelių/l) ir lipidų rodmenys, susiję su gydymu upadacitinibu, buvo panašūs į tuos, kurie buvo stebėti reumatologinių ligų, atopinio dermatito ir opinio kolito klinikiniuose tyrimuose. Buvo stebėti nuo dozės priklausantys šių laboratorinių parametrų pokyčiai, susiję su gydymu 15 mg ir 30 mg upadacitinibo dozėmis.

Placebu kontroliuojamų iki 12 savaičių trukmės indukcinio gydymo tyrimų metu limfocitų kiekis sumažėjo žemiau $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l bent vieno matavimo metu 2,2 % ir 2,0 % pacientų, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Placebu kontroliuojamo iki 52 savaičių trukmės palaikomojo gydymo tyrimo metu limfocitų kiekis sumažėjo žemiau $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l bent vieno matavimo metu 4,6 %, 5,2 % ir 1,8 % pacientų, atitinkamai 15 mg bei 30 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Klinikinių tyrimų metu gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl $\text{ALS} < 0,5 \times 10^9$ ląstelių/l (žr. 4.2 skyrių). Gydymo upadacitinibu metu reikšmingų vidutinio limfocitų kiekio pokyčių nepastebėta.

Placebu kontroliuojamų iki 12 savaičių trukmės indukcinio tyrimų metu hemoglobino koncentracija sumažėjo iki mažesnės kaip 8 g/dl bent vieno matavimo metu 2,7 % ir 1,4 % pacientų, atitinkamai 45 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Placebu kontroliuojamo iki 52 savaičių trukmės palaikomojo gydymo tyrimo metu hemoglobino koncentracija sumažėjo žemiau 8 g/dl bent vieno matavimo metu 1,4 %, 4,4 % ir 2,8 % pacientų, atitinkamai 15 mg bei 30 mg upadacitinibo ir placebo grupėse. Klinikinių tyrimų metu gydymas buvo laikinai nutrauktas dėl $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymo upadacitinibu metu reikšmingų vidutinės hemoglobino koncentracijos pokyčių nepastebėta.

Senyvi pacientai

Remiantis ribotais duomenimis apie 65 metų ir vyresnius pacientus, sergančius atopiniu dermatitu, bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis, vartojant 30 mg upadacitinibo dozę, palyginti su 15 mg doze.

Remiantis ribotais duomenimis apie 65 metų ir vyresnius pacientus, sergančius opinio kolitu ir Krono liga, bendras nepageidaujamų reakcijų dažnis palaikomojo gydymo metu buvo didesnis vartojant 30 mg upadacitinibo dozę, palyginti su 15 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

III fazės tyrimuose iš viso buvo gydomi 343 12–17 metų paaugliai, sergantys atopiniu dermatitu, iš kurių 167 buvo skirta 15 mg dozė. 15 mg upadacitinibo saugumo profilis paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų. 30 mg dozės saugumas ir veiksmingumas paaugliams dar tiriami.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu upadacitinibas buvo skiriamas pailginto atpalaidavimo dozėmis, atitinkančiomis paros AUC 60 mg, vieną kartą per parą. Nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į pasireiškusias vartojant vaistinio preparato mažesnes dozes, o specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Maždaug 90 % upadacitinibo iš sisteminės kraujotakos pašalinama per 24 valandas po dozavimo (atsižvelgiant į klinikinių tyrimų metu įvertintas dozes). Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų. Pacientai, kuriems pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, turi būti tinkamai gydomi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas: L04AA44

Veikimo mechanizmas

Upadacitinibas yra selektyvus ir grįžtamojo poveikio Jano kinazės (JAK) inhibitorius. JAK yra viduląsteliniai fermentai, perduodantys citokinų arba augimo faktoriaus signalus, susijusius su įvairiausiais ląsteliniais procesais, įskaitant uždegiminius atsakus, hematopoezę ir imuninės sistemos priežiūrą. JAK fermentų šeimoje yra keturi tipai – JAK1, JAK2, JAK3 ir TYK2, kurie veikia poromis fosforilindami ir aktyvuodami signalo tarpininkus ir transkripcijos aktyvatorius (angl., *the signal transducer and activator of transcription* [STAT]). Šis fosforilinimas savo ruožtu moduliuoja genų ekspresiją ir ląstelių funkcijas. JAK1 yra svarbus uždegiminiams citokinų signalams, JAK2 – raudonųjų kraujo ląstelių brendimui, o JAK3 signalai yra svarbūs imuninės sistemos priežiūrai ir limfocitų funkcijai.

Žmogaus ląstelių tyrimuose buvo nustatyta, kad upadacitinibas pirmiausia slopina JAK1 ir JAK1/3 signalų perdavimą ir yra funkciškai selektyvus citokinų receptoriams, kurių signalo perdavimo kelias yra per JAK2 poras. Atopinį dermatitą sukelia prouždegiminiai citokinai (įskaitant IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 ir IFN- γ), kurie perduoda signalus per JAK1 kelią. JAK1 slopinimas upadacitinibu sumažina daugelio mediatorių, kurie lemia atopinio dermatito požymius ir simptomus, tokius kaip egzeminiai odos pažeidimai ir niežėjimas, signalų perdavimą. Prouždegiminiai citokinai (pirmiausia IL-6, IL-7, IL-15 ir IFN γ) perduoda signalus JAK1 keliu ir yra susiję su uždegiminių žarnų ligų patologija. JAK1 slopinimas upadacitinibu moduliuoja nuo JAK priklausomų citokinų, lemiančių uždegiminę reakciją ir uždegiminių žarnų ligų požymius bei simptomus, signalų perdavimą.

Farmakodinaminis poveikis

IL-6 sužadinto STAT3 ir IL-7 sužadinto STAT5 fosforilinimo slopinimas

Upadacitinibo (greito atpalaidavimo formos) vartojimas sukėlė nuo dozės ir koncentracijos priklausomą IL-6 (JAK1/JAK2) sužadinto STAT3 ir IL-7 (JAK1/JAK3) sužadinto STAT5 fosforilinimo slopinimą visame iš sveikų savanorių paimtame kraujyje. Stipriausias slopinimas buvo pastebėtas praėjus 1 valandai po dozės pavartojimo ir sumažėjo iki artimo pradiniam pasibaigus dozavimo intervalui.

Limfocitai

Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymas upadacitinibu buvo susijęs su nedideliu, laikinu vidutinio ALS padidėjimu nuo pradinio lygio iki 36 savaitės, kuris tęsiant gydymą pamažu grįžo į pradinį lygį arba buvo artimas pradiniam lygiui.

Didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas (djCRB)

Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymas upadacitinibu buvo susijęs su didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (djCRB) vidutinio lygio sumažėjimu nuo pradinio lygio praėjus 1 savaitei nuo gydymo pradžios ir išsilaikė tęsiant gydymą.

Vakcinų tyrimai

Upadacitinibo įtaka humoraliniam atsakui, pasiskiepijus adjuvantine rekombinantine glikoproteino E juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) vakcina, buvo vertinama tiriant 93 reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, kuriems buvo skiriamas stabilus gydymas 15 mg upadacitinibo. 98 % pacientų kartu vartojo metotreksatą. 49 % pacientų gydymo pradžioje vartojo geriamuosius kortikosteroidus. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo proporcija pacientų, kuriems pasireiškė patenkinamas humoralinis atsakas, apibrėžiamas kaip antiglikoproteino E titro koncentracijos padidėjimas ≥ 4 kartus 16 savaitę (praėjus 4 savaitėms po 2 dozės vakcinacijos), lyginant su prieš vakcinaciją. 16-osios savaitės vakcinacijos rezultatai parodė patenkinamą humoralinį atsaką 79/90 (88 % [95 % PI: 81,0, 94,5]) pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze.

Upadacitinibo įtaka humoraliniam atsakui, paskiepijus inaktyvuota pneumokokine polisacharidine konjuguota vakcina (13-valente, adsorbuota), buvo vertinama, tiriant 111 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems buvo skiriamas stabilus gydymas 15 mg (n=87) arba 30 mg (n=24) upadacitinibo. 97 % pacientų (n=108) kartu vartojo metotreksatą. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo proporcija pacientų, kuriems pasireiškė patenkinamas humoralinis atsakas, apibrėžiamas kaip antikūnų koncentracijos padidėjimas ≥ 2 kartus nuo tyrimo pradžios iki 4-osios savaitės mažiausiai 6 iš 12 pneumokoko antigenų (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ir 23F). 4-osios savaitės rezultatai parodė patenkinamą humoralinį atsaką 67,5 % (95 % PI: 57,4, 77,5) ir 56,5 % (95 % PI: 36,3, 76,8) pacientų, atitinkamai gydytų 15 mg ir 30 mg upadacitinibo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Vieną kartą per parą vartojamo upadacitinibo 15 mg veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti penkių III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotų daugelyje centrų atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis ACR/EULAR 2010 klasifikavimo kriterijais (žr. 4 lentelę), metu. Tyrimuose galėjo dalyvauti vyresni kaip 18 metų pacientai. Prieš pradėdant tyrimą pacientams turėjo būti ne mažiau kaip 6 skausmingi ir 6 patinę sąnariai bei sisteminio uždegimo požymiai, pagrįsti padidėjusiu djCRB. Keturių tyrimų ilgalaikio pratęsimo trukmė buvo iki 5-erių metų ir vieno tyrimo (SELECT-COMPARE) ilgalaikio pratęsimo trukmė buvo iki 10 metų.

Pagrindinė kiekvieno iš šių tyrimų analizė apėmė visus atsitiktinių imčių tiriamuosius, kuriems buvo skiriama mažiausiai 1 upadacitinibo arba placebo dozė, o tiriamųjų be atsako duomenys buvo naudojami kategoriškai vertinamomis baigtimis.

III fazės tyrimų metu 15 mg upadacitinibo, vartojamo vieną kartą per parą, veiksmingumas iš esmės buvo panašus, kaip 30 mg upadacitinibo, vartojamo vieną kartą per parą.

4 lentelė. Klinikinių tyrimų santrauka

Tyrimo pavadinimas	Populiacija (n)	Gydymo grupės	Svarbiausiųjų vertinamųjų baigčių santrauka
SELECT-EARLY	Anksčiau negydyti MTX ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg upadacitinibo • 30 mg upadacitinibo • MTX <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pagrindinė vertinamoji baigtis: klinikinė remisija (DAS28-CRB) 24 savaitę • Mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) • ACR50 • Radiografinis progresavimas (mTSS) • Fizinė funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	NA į MTX ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg upadacitinibo • 30 mg upadacitinibo • MTX <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pagrindinė vertinamoji baigtis: mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) 14 savaitę • Klinikinė remisija (DAS28-CRB) • ACR20 • Fizinė funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Rytinis sustingimas
SELECT-NEXT	NA į įsLMVR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg upadacitinibo • 30 mg upadacitinibo • Placebas <p>Pagrindinis gydymas įsLMVR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pagrindinė vertinamoji baigtis: mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) 12 savaitę • Klinikinė remisija (DAS28-CRB) • ACR20 • Fizinė funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Mažas ligos aktyvumas (CDAI) • Rytinis sustingimas • FACIT-F
SELECT-COMPARE	NA į MTX ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg upadacitinibo • Placebas • 40 mg adalimumabo <p>Pagrindinis gydymas MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pagrindinė vertinamoji baigtis: klinikinė remisija (DAS28-CRB) 12 savaitę • Mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) • ACR20 • Mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) lyginant su adalimumabu • Radiografinis progresavimas (mTSS) • Fizinė funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Mažas ligos aktyvumas (CDAI) • Rytinis sustingimas • FACIT-F

Tyrimo pavadinimas	Populiacija (n)	Gydymo grupės	Svarbiausiųjų vertinamųjų baigčių santrauka
SELECT-BEYOND	NA į bLMVPR ^c (499)	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg upadacitinibo 30 mg upadacitinibo Placebas <p>Pagrindinis gydymas įsLMVR</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pagrindinė vertinamoji baigtis: mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB) 12 savaitę ACR20 Fizinė funkcija (HAQ-DI) SF-36 PCS
<p>Santrumpos: ACR20 (arba 50) = ≥ 20 % (arba ≥ 50 %) pagerėjimas pagal Amerikos reumatologijos kolegijos skalę; bLMVR = biologinis ligą modifikuojantis vaistinis preparatas reumatui gydyti; CRB = C-reaktyvusis baltymas; DAS28 = angl., <i>disease activity score</i> - ligos aktyvumo balas vertinant 28 sąnarius; mTSS = angl., <i>modified Total Sharp Score</i> – modifikuotas bendrasis Sharp balas; įsLMVR = įprastas sintetinis ligą modifikuojantis vaistinis preparatas reumatui gydyti; HAQ-DI = angl., <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i> – sveikatos vertinimo klausimynas, negalios indeksas; SF-36 PCS = angl., <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary</i> – sutrumpintos formos (36) sveikatos tyrimo fizinio komponento suvestinė, CDAI = angl., <i>Clinical Disease Activity Index</i> – klinikinis ligos aktyvumo indeksas, FACIT-F = angl., <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score</i> – lėtinės ligos gydymo funkcinis įvertinimas, nuovargio balas, NA = angl., <i>inadequate responder</i> – nepakankamas atsakas (pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas); MTX = metotreksatas; n = angl., <i>number randomised</i> – atsitiktinių imčių skaičius.</p> <p>^a Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydomi MTX arba vartojo ne daugiau kaip 3 savaitines MTX dozes;</p> <p>^b Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į MTX;</p> <p>^c Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į įsLMVR; pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti ne daugiau kaip vienu bLMVR, buvo įtraukiami į tyrimą (iki 20 % viso pacientų skaičiaus), jei ekspozicija buvo ribota (<3 mėn.) arba turėjo nutraukti bLMVR vartojimą dėl netoleravimo;</p> <p>^d Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į MTX; pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti ne daugiau kaip vienu bLMVR (išskyrus adalimumabą), buvo įtraukiami į tyrimą (iki 20 % viso pacientų skaičiaus), jei ekspozicija buvo ribota (<3 mėn.) arba turėjo nutraukti bLMVR vartojimą dėl netoleravimo;</p> <p>^e Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas arba netoleravo bent vieno bLMVR.</p>			

Klinikinis atsakas

Remisija ir mažas ligos aktyvumas

Remiantis tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnei daliai 15 mg upadacitinibo gydytų pacientų, lyginant su vartojusiais placebo, MTX ar adalimumabą, buvo pasiektas mažas ligos aktyvumas (DAS28-CRB $\leq 3,2$) ir klinikinė remisija (DAS28-CRB $< 2,6$) (5 lentelė). Tyrimo SELECT-COMPARE metu lyginant su adalimumabu, reikšmingai didesnis mažesnio ligos aktyvumo dažnis buvo pasiektas 12 savaitę. Apskritai, pacientų grupėse, kurie vartojo MTX arba jo nevartojo, tiek mažo ligos aktyvumo, tiek klinikinės remisijos rodikliai buvo vienodi. Po 3-jų metų SELECT COMPARE tyrime 297 iš 651 (45,6 %) ir 111 iš 327 (33,9 %) pacientų toliau vartojo atitinkamai 15 mg upadacitinibo ar adalimumabą, kaip buvo atsitiktine tvarka paskirta tyrimo pradžioje, o SELECT-EARLY tyrime 216 iš 317 (68,1 %) ir 149 iš 315 (47,3 %) pacientų toliau vartojo atitinkamai 15 mg upadacitinibo ar MTX monoterapiją, kaip buvo atsitiktine tvarka paskirta tyrimo pradžioje. Tarp pacientų, kurie ir toliau vartojo iš pradžių paskirtą gydymą, 3-jus metus buvo išlaikytas mažas ligos aktyvumas ir klinikinė remisija.

ACR atsakas

Remiantis visų tyrimų duomenimis, daugiau pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, pasiekė ACR20, ACR50 ir ACR70 atsaką 12-ąją savaitę, palyginti su placebo, MTX ar adalimumabu (žr. 5 lentelę). Vertinant rodmenis, veiksmingumas pradėjo reikštis greitai, bet didesnis ACR20 atsakas anksčiausiai buvo pastebėtas 1-ąją savaitę. Toliau gydant, tarp pacientų, kurie visą laiką vartojo tyrimo

pradžioje paskirtą gydymą, buvo stebėtas ilgalaikis atsakas (su MTX arba be jo), ACR20/50/70 atsakui išsilaikant 3-jus metus.

Gydymas 15 mg upadacitinibo doze, vartojant jį vieną ar kartu su įsLMVR, sukėlė atskirų ACR komponentų pagerėjimą, įskaitant skausmingų ir patinusių sąnarių kiekį, paciento ir gydytojo pateiktą bendrąjį įvertinimą, HAQ-DI, skausmo įvertinimą ir djCRB.

5 lentelė. Atsakas ir remisija.

Tyrimas	SELECT EARLY MTX anksčiau negydyti pacientai		SELECT MONO NA į MTX		SELECT NEXT NA į įsLMVR		SELECT COMPARE NA į MTX			SELECT BEYOND NA į įsLMVR	
	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
Savaitė											
LDA DAS28-CRB ≤3,2 (% pacientų)											
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		
CR DAS28-CRB <2.6 (% pacientų)											
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 (% pacientų)											
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 (% pacientų)											
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 (% pacientų)											
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 (% pacientų)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ⁱ	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
<p>Santrumpos: ACR20 (arba 50 arba 70) = angl., <i>American College of Rheumatology</i> – Amerikos reumatologijos kolegija ≥20 % (arba ≥50 % arba ≥70 %) pagerėjimas; ADA = adalimumabas; CDAI = angl., <i>Clinical Disease Activity Index</i> – klinikinis ligos aktyvumo indeksas; CR = klinikinė remisija; CRB = C-reaktyvusis baltymas, DAS28 = angl., <i>Disease Activity Score 28 joints</i> – ligos aktyvumo balas vertinant 28 sąnarius; NA = angl., <i>inadequate responder</i> – nepakankamas atsakas; LDA = angl., <i>Low Disease Activity</i> – mažas ligos aktyvumas; MTX = metotreksatas; PBO = placebo; UPA= upadacitinibas</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND ^b SELECT-MONOTHERAPY ^c SELECT-EARLY ^d SELECT-COMPARE</p>											

^e daugialypiškumu kontroliuotas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo arba MTX

^f daugialypiškumu kontroliuotas $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su placebo arba MTX

^g nominalus $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo arba MTX

^h nominalus $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu

ⁱ nominalus $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu

^j nominalus $p \leq 0,05$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu

^k nominalus $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su placebo arba MTX

^l nominalus $p < 0,05$ upadacitinibą lyginant su MTX

Pastaba: 48 savaitės duomenys - gauti iš visos analizės rinkinio (angl. *FAS - Full Analysis set*), pasirinktos atsitiktinės atrankos būdu, naudojant tiriamųjų be atsako imputaciją

Radiografinis atsakas

Šarnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas SELECT-EARLY ir SELECT-COMPARE tyrimuose 24/26 ir 48 savaitėmis buvo įvertintas, naudojant modifikuotą bendrąjį *Sharp* balą (*mTSS*) ir jo komponentus (erozijos balą ir šarnario ertmės susiaurėjimo balą).

Gydant 15 mg upadacitinibu, nustatytas reikšmingai didesnis šarnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas, lyginant su gydymu placebo kartu vartojant MTX, SELECT-COMPARE tyrimo metu ir monoterapijos būdu, palyginti su MTX, SELECT-EARLY tyrimo metu (6 lentelė). Erozijos ir šarnario ertmės susiaurėjimo balų analizės buvo panašios į bendrus balus. Abiejuose tyrimuose pacientų, kurių radiografinis tyrimas neparodė progresavimo (*mTSS* pokytis buvo lygus 0 arba mažesnis), dalis buvo reikšmingai didesnė vartojant 15 mg upadacitinibo. Šarnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas pacientams, kurie visą laiką vartojo tyrimo pradžioje paskirtą 15 mg upadacitinibo gydymą (remiantis turimais 327 pacientų rezultatais iš tyrimo SELECT-COMPARE ir 238 pacientų – iš tyrimo SELECT-EARLY), abiejų tyrimų metu buvo išlaikytas 96-ias savaites.

6 lentelė. Radiografiniai pokyčiai

Tyrimas	SELECT EARLY MTX anksčiau negydyti pacientai		SELECT COMPARE NA į MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifikuoto bendrojo <i>Sharp</i> balo vidutinis pokytis, lyginant su pradiniu					
24 ^b /26 ^c savaitė	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48 savaitė	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Pacientų, kurių radiografinis tyrimas nerodo progresavimo, dalis^d					
24 ^b /26 ^c savaitė	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48 savaitė	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Santrumpos: ADA = adalimumabas; NA = nepakankamas atsakas; MTX = metotreksatas; PBO = placebo; UPA= upadacitinibas					
^a Visi placebo duomenys 48-ąją savaitę gauti tiesinės ekstrapoliacijos būdu					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Progresavimo nebuvimas apibūdinamas <i>mTSS</i> pokyčiu, lygiu 0 ar mažesniu					
^e nominalus $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ar MTX					
^f daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su placebo ar MTX					
^g daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ar MTX					

Fizinės funkcijos atsakas ir su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Gydymas 15 mg upadacitinibu, jį vartojant vieną arba kartu su įsLMVR, reikšmingai pagerino

fizinę funkciją, lyginant su visais palyginamaisiais vaistiniais preparatais, remiantis HAQ-DI įverčiu (žr. 7 lentelę). HAQ-DI įverčio pagerėjimas pacientams, kurie visą laiką vartojo tyrimo pradžioje paskirtą 15 mg upadacitinibo gydymą, remiantis turimais SELECT–COMPARE ir SELECT–EARLY rezultatais, išsilaikė 3-jus metus.

7 lentelė. Vidutinis HAQ-DI pokytis, lyginant su pradiniu vertinimu^{a,b}

Tyrimas	SELECT EARLY MTX anksčiau negydyti pacientai		SELECT MONO NA į MTX		SELECT NEXT NA į įsLMVR		SELECT COMPARE NA į MTX			SELECT BEYOND NA į bLMVR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Vidutinis pradinis balas	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 savaitė	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
24 ^e /26 ^f savaitė	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Santrumpos: ADA = adalimumabas; HAQ-DI = angl., *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* – sveikatos vertinimo klausimynas, negalios indeksas; NA = nepakankamas atsakas; MTX = metotreksatas; PBO = placebo; UPA = upadacitinibas

^a Pateikti duomenys yra vidutiniai

^b Sveikatos vertinimo klausimynas, negalios indeksas: 0 = geriausias, 3 = blogiausias; 20 klausimų; 8 kategorijos: apsirengimas ir susitvarkymas, atsikėlimas, valgymas, vaikščiojimas, higiena, siekimas, griebimas ir aktyvumas.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ar MTX

^h nominalus $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ar MTX

ⁱ nominalus $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu

Remiantis klinikinių tyrimų SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT ir SELECT-COMPARE duomenimis, gydymas 15 mg upadacitinibo reikšmingai sutrumpino rytinį sąnarių sustingimą, lyginant su placebo ar MTX.

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, upadacitinibu gydyti pacientai pranešė, kad ženkliai pagerėjo pacientų nurodoma gyvenimo kokybė, įvertinta pagal sutrumpintos formos (36) sveikatos tyrimo fizinio komponento (angl., *the Short Form (36) Health Survey [SF 36]*) suvestinę, lyginant su placebo ir MTX. Taip pat upadacitinibu gydyti pacientai pranešė, kad ženkliai sumažėjo nuovargis, įvertintas pagal lėtinės ligos gydymo nuovargio funkcinio vertinimo (angl., *the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-F]*) balą, lyginant su placebo.

Psoriazinis artritas

Vieną kartą per parą vartojamo upadacitinibo 15 mg veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviejų III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotų daugelyje centrų atliktų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu psoriazinu artritu, metu. Visi pacientai bent 6 mėnesius sirgo aktyviu psoriazinu

artritu, diagnozuotu remiantis Psoriazinio artrito klasifikavimo kriterijais (angl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), jiems buvo nustatyta mažiausiai 3 skausmingi ir 3 patinę sąnariai, aktyvi plokštelinė psoriazė arba psoriazė buvusi praeityje. Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, pasiekusių ACR20 atsaką 12-ąją savaitę, proporcija.

SELECT-PsA 1 – tai 24 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 1705 pacientai, kurių atsakas į gydymą mažiausiai vienu nebiologiniu LMVR buvo nepakankamas arba anksčiau paminėto gydymo netoleravo. Pradinio įvertinimo metu 1393 (82 %) pacientai vartojo mažiausiai vieną nebiologinį LMVR kartu su tiriamuoju vaistiniu preparatu; 1084 (64 %) pacientai kartu su tiriamuoju vaistiniu preparatu vartojo tik MTX; 311 (18 %) pacientų buvo taikoma monoterapija. Pacientai vartojo 15 mg arba 30 mg upadacitinibo kartą per parą kasdien, adalimumabo arba placebo. 24-ąją savaitę visiems pacientams, kurie atsitiktine tvarka gavo placebo, buvo skirtas gydymas 15 mg arba 30 mg upadacitinibo doze kartą per parą kasdien (skirta koduotu būdu). SELECT-PsA 1 ilgalaikio pratęsimo trukmė yra iki 5 metų.

SELECT-PsA 2 buvo 24 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 642 pacientai, kurių atsakas į gydymą mažiausiai vienu biologiniu LMVR buvo nepakankamas arba anksčiau paminėto gydymo netoleravo. Pradinio įvertinimo metu 296 (46 %) pacientai vartojo mažiausiai vieną nebiologinį LMVR kartu su tiriamuoju vaistiniu preparatu; 222 (35 %) pacientai kartu su tiriamuoju vaistiniu preparatu vartojo tik MTX; 345 (54 %) pacientams buvo taikoma monoterapija. Pacientai kasdien kartą per parą vartojo 15 mg arba 30 mg upadacitinibo arba placebo. 24-ąją savaitę visiems pacientams, kurie atsitiktine tvarka gavo placebo, koduotu būdu buvo skirtas gydymas 15 mg arba 30 mg upadacitinibo kartą per parą kasdien. SELECT-PsA 2 tyrimo ilgalaikio pratęsimo trukmė yra iki 3 metų.

Klinikinis atsakas

Abiejuose tyrimuose statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, dalis 12-ąją savaitę pasiekė ACR20 atsaką, lyginant su placebo grupe (8 lentelė). Vertinant įvairius rodmenis, veiksmingumo pasireiškimo pradžia buvo greita, didesnis ACR atsakas buvo nustatytas jau 2-ą savaitę.

Gydymas 15 mg upadacitinibo, lyginant su placebo, pagerino atskirus ACR komponentus, įskaitant jautrių / skausmingų ir patinusių sąnarių skaičių, paciento ir gydytojo bendrąjį vertinimą, HAQ-DI, skausmo vertinimą ir djCRB.

SELECT-PsA 1 tyrime upadacitinibas, skiriamas 15 mg doze, buvo ne mažesnio veiksmingumo (angl. *noninferiority*) kaip adalimumabas, vertinant pacientų, kuriems 12 savaitę pasireiškė ACR20 atsakas, proporciją. Tačiau nebuvo nustatyta, kad vaistinis preparatas būtų pranašesnis (angl. *superiority*) už adalimumabą.

Vertinant pagrindines ir esmines antrines baigtis, abiejuose tyrimuose buvo pastebėtas pastovus atsakas, skiriant vaistinį preparatą vieną arba derinyje su metotreksatu.

15 mg upadacitinibo veiksmingumas buvo stebėtas visuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo jų suskirstymo pagal KMI pradinio vertinimo metu, djCRB pradinio vertinimo metu ir anksčiau vartotų nebiologinių LMVR skaičiaus (≤ 1 arba > 1).

8 lentelė. Klinikinis atsakas tyrimų SELECT-PsA 1 ir SELECT-PsA 2 metu

Tyrimas	SELECT-PsA 1 NA į ne biologinį LMVR			SELECT-PsA 2 NA į bLMVR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % pacientų (95 % PI)					

Tyrimas	SELECT-PsA 1 NA į ne biologinį LMVR			SELECT-PsA 2 NA į bLMVR	
	12 savaitė	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)
Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	35 (28; 41) ^{d,e}			33 (24; 42) ^{d,e}	
24 savaitė	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
56 savaitė		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % pacientų (95 % PI)					
12 savaitė	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
24 savaitė	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
56 savaitė		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % pacientų (95 % PI)					
12 savaitė	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
24 savaitė	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)
56 savaitė		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MLA, % pacientų (95 % PI)					
12 savaitė	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
24 savaitė	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
56 savaitė		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Entezito išnykimas (LEI = 0), % pacientų (95 % PI)^a					
12 savaitė	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
24 savaitė	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
56 savaitė		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Daktilito išnykimas (LDI = 0), % pacientų (95 % PI)^b					
12 savaitė	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
24 savaitė	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
56 savaitė		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PPSI75, % pacientų (95 % PI)^c					
16 savaitė	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
24 savaitė	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
56 savaitė		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PPSI90, % pacientų (95 % PI)^c					
16 savaitė	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
24 savaitė	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
56 savaitė		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Santrumpos: ACR20 (arba 50, arba 70) = $\geq 20\%$ (arba $\geq 50\%$, arba $\geq 70\%$) pagerėjimas pagal Amerikos reumatologijos kolegijos, angl. <i>American College of Rheumatology</i>, skalę; ADA = adalimumabas; bLMVR = biologinis ligą modifikuojantis vaistinis preparatas nuo reumato; NA = nepakankamas atsakas; MLA = minimalus ligos aktyvumas; PPSI75 (arba 90) = $\geq 75\%$ (arba $\geq 90\%$) pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indeksą, angl. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>; PBO = placebo; UPA = upadacitinibas</p> <p>Pacientai, kuriems atsitiktinių imčių gydymas buvo nutrauktas arba kurių duomenų trūko vertinimo savaitę, analizėse priskirti prie nepasiekusių atsako. Siekiant MLA, entezito išnykimo ir daktilito išnykimo 24/56 savaitę, 16-ąją savaitę pasveikę tiriamieji analizėse priskirti prie nepasiekusių atsako.</p> <p>^a Tarp pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu buvo nustatytas entezitas (atitinkamai n = 241, 270 ir 265 SELECT-PsA 1 tyrime ir atitinkamai n = 144 ir 133 SELECT-PsA 2 tyrime)</p> <p>^b Tarp pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu buvo nustatytas daktilitas (atitinkamai n = 126, 136 ir 127 SELECT-PsA 1 tyrime ir atitinkamai n = 64 ir 55 SELECT-PsA 2 tyrime)</p> <p>^c Tarp pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu buvo nustatytas $\geq 3\%$ kūno paviršiaus ploto psoriazės pažeidimų (atitinkamai n = 211, 214 ir 211 SELECT-PsA 1 tyrime ir atitinkamai n = 131 ir 130 SELECT-PsA 2 tyrime)</p>					

Tyrimas	SELECT-PsA 1 NA į ne biologinį LMVR	SELECT-PsA 2 NA į bLMVR
^d pagrindinė vertinamoji baigtis ^e daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ^f daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu (testas, vertinant ne mažesnę poveikį)		

Radiografinis atsakas

Šnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas tyrime SELECT-PsA 1 buvo įvertintas radiografiškai ir apibrėžtas kaip modifikuoto bendrojo *Sharp* balo (mTSS) ir jo komponentų (erozijos balo ir šnario ertmės susiaurėjimo balo) pokyčiai 24-ąją tyrimo savaitę, lyginant su pradiniu vertinimu.

Gydymas 15 mg upadacitinibu buvo susijęs su statistiškai reikšmingai didesniu struktūrinio šnarių pažeidimo progresavimo slopinimu 24-ąją tyrimo savaitę, lyginant su placebo (9 lentelė). Erozijų ir šnario ertmės susiaurėjimo balai atitiko bendruosius balus. Pacientų, kurių radiografinis tyrimas neparodė progresavimo (mTSS pokytis $\leq 0,5$), dalis 24-ąją savaitę buvo didesnė tarp gavusių 15 mg upadacitinibo, lyginant su placebo.

9 lentelė. Radiografiniai pokyčiai SELECT-PsA 1 tyrime

Gydymo grupė	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifikuotas bendrasis <i>Sharp</i> balas, pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (95 % PI)			
24 savaitė	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
56 savaitė ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Pacientų, kuriems nebuvo nustatytas radiografinis progresavimas, dalis^b % (95 % PI)			
24 savaitė.	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
56 savaitė ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Santrumpos: ADA = adalimumabas; PBO = placebo; UPA= upadacitinibas			
^a Visi placebo duomenys 56-ąją savaitę gauti tiesinės ekstrapoliacijos būdu			
^b Progresavimo nebuvimas apibrėžtas mTSS pokyčiu $\leq 0,5$			
^c daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo			

Fizinės funkcijos atsakas ir su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

SELECT-PsA 1 tyrime pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, fizinė funkcija buvo vertinta pagal HAQ-DI ir per laikotarpį po pradinio vertinimo statistiškai reikšmingai pagerėjo 12-ąją savaitę (-0,42 [95 % PI: -0,47; -0,37]), lyginant su placebo gavusių tiriamųjų grupe (-0,14 [95 % PI: -0,18; -0,09]). Adalimumabu gydytų pacientų pagerėjimas buvo -0,34 (95 % PI: -0,38, -0,29). SELECT-PsA 2 tyrime pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, HAQ-DI instrumentu vertinti rezultatai per laikotarpį po pradinio vertinimo statistiškai reikšmingai pagerėjo 12-ąją savaitę (-0,30 [95 % PI: -0,37; -0,24]), lyginant su placebo gavusių tiriamųjų grupe (-0,10 [95 % PI: -0,16; -0,03]). Fizinės funkcijos pagerėjimas abiejuose tyrimuose išliko iki 56-osios savaitės.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė įvertinta pagal SF-36v2 klausimyną. Abiejuose tyrimuose pacientams, vartojantiems 15 mg upadacitinibo, per laikotarpį nuo pradinio vertinimo statistiškai reikšmingai didesnis pagerėjimas nei placebo gavusiųjų grupėje buvo nustatytas 12-ąją savaitę, vertinant klausimyno fizinio komponento suminį balą. Pokyčiai nuo pradinio įvertinimo lygio abiejuose tyrimuose išliko iki 56 savaitės.

Pacientams, vartojusiems 15 mg upadacitinibo, abiejuose tyrimuose nuovargis, įvertintas FACIT-F balais, nuo pradinio įvertinimo lygmens 12-ąją savaitę sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau, lyginant su placebo gavusiųjų grupe. Pokyčiai nuo pradinio įvertinimo lygio abiejuose tyrimuose išliko iki 56 savaitės.

Pradinio įvertinimo metu psoriazinis spondilitas buvo nustatytas 31 % pacientų SELECT-PsA 1 tyrime ir 34 % pacientų - SELECT-PsA 2 tyrime. Pacientams, kuriems buvo psoriazinis spondilitas ir gydytiems 15 mg upadacitinibo, 24-ąją savaitę buvo nustatytas pagerėjimas, vertinant nuo pradinio lygmens pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASDAI – angl., *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), lyginant su placebo grupe. Pagerėjimas, lyginant su pradiniu įvertinimu, abiejuose tyrimuose išliko iki 56 savaitės.

Ašinis spondiloartritas

Neradiografinis ašinis spondiloartritas

Vieną kartą per parą vartojamo upadacitinibo 15 mg veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atsitiktinių imčių dvigubai koduoto daugelyje centrų atlikto placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, metu. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) buvo 52 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 314 aktyviu neradiografiniu ašiniu spondiloartritu sergančių pacientų, kurių atsakas į gydymą bent dviem NVNU buvo nepakankamas, arba kurie pastarųjų vaistinių preparatų netoleravo, arba kuriems buvo kontraindikacijų juos vartoti. Pacientams turėjo būti objektyvių uždegimo požymių, tokių kaip padidėjęs C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekis (apibrėžiamas kaip padidėjimas virš viršutinės normos ribos) ir (arba) sakroileito vaizdas, atlikus magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT) bei turėjo nebūti radiografiškai patvirtintų kryžmeninių klubo sąnarių struktūrinių pažeidimų. Pacientams buvo diagnozuota aktyvi liga, apibrėžiama ≥ 4 balais pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (angl. BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ir ≥ 4 balais pagal Paciento bendrojo nugaros skausmo įvertinimą (angl. *Patient's Assessment of Total Back Pain score*) 0–10 balų skaitinėje vertinimo skalėje (angl. *numerical rating scale*, NRS), per atrankos ir pradinio įvertinimo vizitus. Pradinio įvertinimo metu pacientams neradiografinio ašinio spondiloartrito simptomai tęsėsi vidutiniškai 9,1 metų ir maždaug 29,1 % pacientų tuo metu vartojo įsLMVR. 32,9 % pacientų atsakas į gydymą bLMVR buvo nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleravo. Pacientai kasdien kartą per parą vartojo 15 mg upadacitinibo arba placebo. 52-ąją savaitę visiems pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti gauti placebo, buvo paskirta 15 mg upadacitinibo vieną kartą per parą kasdien. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas vertinant ASAS40 (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* – pagerėjimas 40 %, vertinant pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos skalę), dalis. Tyrime numatyto ilgalaikio pratęsimo trukmė yra iki 2 metų. Iki šiol prieinami ir pateikti tik iki 14-osios savaitės gauti veiksmingumo duomenys.

Klinikinis atsakas

SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) tyrime 14-ąją savaitę statistiškai reikšmingai didesnei pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, daliai pastebėtas ASAS40 atsakas, palyginti su placebo grupe (10 lentelė). Skaitinis skirtumas tarp gydytų grupių buvo pastebėtas visais laiko momentais, nuo 2-osios iki 14-osios savaitės.

Gydant 15 mg upadacitinibo doze, 14-ąją savaitę pagerėjo atskiri ASAS komponentai (bendras paciento ligos aktyvumo įvertinimas, bendras nugaros skausmo įvertinimas, uždegimo ir funkcijos rodikliai) bei kiti ligos aktyvumo rodikliai, įskaitant djCRB, lyginant su placebo grupe.

15 mg upadacitinibas buvo veiksmingas visuose pogrupiuose ir nepriklausė nuo susiskirstymo pagal tiriamųjų lytį, kūno masės indeksą pradinio įvertinimo metu, neradiografinio ašinio spondiloartrito simptomų trukmę, djCRB pradinio įvertinimo metu, MRT nustatytą sakroileitą ir ankstesnį bLMVR vartojimą.

10 lentelė. Klinikinis atsakas SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) tyrime

Gydymo grupė	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % pacientų (95 % PI)^a		
14 savaitė	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % pacientų (95 % PI)^a		
14 savaitė	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS dalinė remisija, % pacientų (95 % PI)		
14 savaitė	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % pacientų (95 % PI)		
14 savaitė	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
ASDAS-CRP pokytis, lyginant su pradiniu (95 % PI)		
14 savaitė	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS neaktyvi liga, % pacientų (95 % PI)		
14 savaitė	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS mažas ligos aktyvumas, % pacientų (95 % PI)		
14 savaitė	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Santrumpos: ASAS20 (arba ASAS40) = ≥ 20 % (arba ≥ 40 %) pagerėjimas pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo kriterijus (angl. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria</i>); ASDAS-CRP = ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas, C reaktyvusis baltymas (angl. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein</i>); BASDAI = Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas; PBO = placebo; UPA= upadacitinibas		
^a ASAS20 (ASAS40) atsakas apibūdinamas kaip ≥ 20 % (≥ 40 %) pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas lyginant su pradiniu vertinimu: ≥ 1 (≥ 2) vienetu (-ais) (vertinant nuo 0 iki 10) ≥ 3 iš 4 domenu (bendras paciento ligos aktyvumas, bendras nugaros skausmas, funkcija ir uždegimas), ir nesant pablogėjimo galimuose likusiuose domenuose (pablogėjimas apibrėžiamas kaip pablogėjimas ≥ 20 % ir ≥ 1 vienetu ASAS20 arba apibrėžiamas kaip pablogėjimas > 0 vienetų ASAS40).		
^b daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo		
^c daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su placebo		
Binarinių vertinamųjų baigčių rezultatai pagrįsti nesulaukusių atsako analize kartu su daugybine analize. Tęstinių vertinimo baigčių rezultatai pagrįsti mažiausių kvadratų vidurkio pokyčiais nuo pradinio įvertinimo, taikant mišraus poveikio modelius kartotinių matmenų analizei.		

Fizinės funkcijos atsakas ir su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, fizinė funkcija, vertinant laikotarpį nuo pradinio lygmens pagal BASFI, reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, bendras nugaros skausmas ir naktinis nugaros skausmas reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir bendra sveikata, vertinant atitinkamai pagal ankilozinio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (ASQoL, angl.

Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ir ASAS sveikatos indeksą, reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Uždegimo objektyvūs vertinimas

Uždegimo simptomai įvertinti atlikus MRT ir nurodant kryžmeninių klubo sąnarių Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumo (SPARCC, angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) balo pokytį nuo pradinio įvertinimo. 14-ąją savaitę pastebėtas reikšmingas kryžmeninių klubo sąnarių uždegimo simptomų sumažėjimas pacientams, gydytiems 15 mg upadacitinibo doze, lyginant su placebo grupe.

Ankilozinis spondilitas (AS, radiografinis ašinis spondiloartritas)

Vieną kartą per parą vartojamo upadacitinibo 15 mg veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviejų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų daugelyje centrų atliktų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys aktyviu ankiloziu spondilitu, kurio sunkumas, vertinant pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) buvo ≥ 4 , ir vertinant pagal Paciento bendrojo nugaros skausmo įvertinimo skalę ≥ 4 , metu. Abiejuose tyrimuose numatyto ilgalaikio pratęsimo trukmė yra iki 2 metų.

SELECT-AXIS 1 buvo 14 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 187 ankiloziu spondilitu sergantys pacientai, kurių atsakas į gydymą bent dviem NVNU buvo nepakankamas, arba kurie pastarųjų vaistinių preparatų netoleravo, arba kuriems buvo kontraindikacijų juos vartoti ir kurie anksčiau nebuvo vartoję biologinių LMVR. Pradinio įvertinimo metu pacientams ankilozinio spondilito simptomai tęsėsi vidutiniškai 14,4 metų ir maždaug 16 % pacientų tuo metu vartojo įsLMVR. Pacientai kasdien kartą per parą vartojo 15 mg upadacitinibo arba placebo. 14-ąją savaitę visiems pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti gauti placebo, buvo paskirta 15 mg upadacitinibo vieną kartą per parą kasdien. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas vertinant ASAS40 (angl., *Assessment of SpondyloArthritis international Society* – pagerėjimas 40 %, vertinant pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos skalę), dalis.

SELECT-AXIS 2 (AS) buvo 14 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 420 ankiloziu spondilitu sergančių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bLMVR (77,4 % gydymas TNF inhibitoriumi arba interleukino-17 inhibitoriumi (Il-17i) buvo nepakankamai veiksmingas; 30,2 % tokio gydymo netoleravo; 12,9 % anksčiau buvo gydyti dviem bLMVR ir jiems nepakankamas tokio gydymo veiksmingumas nepasireiškė). Pradinio įvertinimo metu pacientams ankilozinio spondilito simptomai tęsėsi vidutiniškai 12,8 metų ir maždaug 31 % pacientų tuo metu vartojo įsLMVR. Pacientai kasdien kartą per parą vartojo 15 mg upadacitinibo arba placebo. 14-ąją savaitę visiems pacientams, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti gauti placebo, buvo paskirta 15 mg upadacitinibo vieną kartą per parą kasdien. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas vertinant ASAS40 (angl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* – pagerėjimas 40 %, vertinant pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos skalę), dalis.

Klinikinis atsakas

Abiejuose tyrimuose 14-ąją savaitę statistiškai reikšmingai didesnei pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, daliai pastebėtas ASAS40 atsakas, palyginti su placebo grupe (11 lentelė). Skaitinis skirtumas tarp gydytų grupių buvo pastebėtas nuo 2-osios savaitės SELECT-AXIS 1 tyrime ir nuo 4-osios savaitės SELECT-AXIS 2 (AS) tyrime, vertinant ASAS40 atsaką.

Gydant 15 mg upadacitinibo doze, 14-ąją savaitę pagerėjo atskiri ASAS komponentai (bendras paciento ligos aktyvumo įvertinimas, bendras nugaros skausmo įvertinimas, uždegimo ir funkcijos rodikliai) bei kiti ligos aktyvumo rodikliai, įskaitant djCRB, lyginant su placebo grupe.

15 mg upadacitinibas buvo veiksmingas visuose pogrupiuose ir nepriklausė nuo susiskirstymo pagal tiriamųjų lytį, kūno masės indeksą pradinio įvertinimo metu, ankilozinio spondilito simptomų trukmę, djCRB pradinio įvertinimo metu ir ankstesnį bLMVR vartojimą.

11 lentelė. Klinikinis atsakas

Tyrimas	SELECT-AXIS 1 Anksčiau negydyti bLMVR		SELECT-AXIS 2 (AS) NA į bLMVR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % pacientų (95 % PI)^{a,b}				
14 savaitė	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % pacientų (95 % PI)^a				
14 savaitė	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^e	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS dalinė remisija, % pacientų (95 % PI)				
14 savaitė	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^e	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % pacientų (95 % PI)				
14 savaitė	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
ASDAS-CRP pokytis, lyginant su pradiniu (95 % PI)				
14 savaitė	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^e	-0,49 (-0,62; -0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) ^c
ASDAS liga neaktyvi, % pacientų (95 % PI)				
14 savaitė	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS mažas ligos aktyvumas, % pacientų (95 % PI)				
14 savaitė	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 didysis pagerėjimas, % pacientų (95 % PI)				
14 savaitė	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 ASAS20 (ASAS40) atsakas apibūdinamas kaip $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas lyginant su pradiniu vertinimu: ≥ 1 (≥ 2) vienetu (-ais) (vertinant nuo 0 iki 10) ≥ 3 iš 4 domenų (bendras paciento ligos aktyvumas, bendras nugaros skausmas, funkcija ir uždegimas), ir nesant pablogėjimo galimuose likusiuose domenuose (pablogėjimas apibrėžiamas kaip pablogėjimas $\geq 20\%$ ir ≥ 1 vienetas ASAS20 arba apibrėžiamas kaip pablogėjimas > 0 vienetų ASAS40).</p> <p>^b pagrindinė vertinamoji baigtis</p> <p>^c daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo</p> <p>^d daugialypiškumu kontroliuojamas $p \leq 0,01$ upadacitinibą lyginant su placebo</p> <p>^e daugialypiškumu nekontroliuojamas palyginimas</p> <p>^f papildoma analizė po SELECT-AXIS 1 tyrimo (<i>post-hoc</i> analizė), daugialypiškumu nekontroliuojama</p> <p>Binarinių vertinamųjų baigčių 14-osios savaitės rezultatai pagrįsti nesulaukusių atsako analize (SELECT-AXIS 1) ir nesulaukusių atsako analize kartu su daugybine analize (SELECT-AXIS 2 [AS]). Tęstinių vertinimo baigčių 14 savaitės rezultatai paremti mažiausių kvadratų vidurkio pokyčiais nuo pradinio įvertinimo, taikant mišrius modelius kartotinių matmenų analizei.</p>				

SELECT-AXIS 1 tyrimo metu veiksmingumas remiantis 11 lentelėje pateiktomis vertinamosiomis

baigtimis išliko 2 metus.

Fizinės funkcijos atsakas ir su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Abiejuose tyrimuose pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, fizinė funkcija, vertinant pokytį nuo pradinio lygmens pagal Bath ankilozinio spondilito funkcinį indeksą (BASFI, angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo. SELECT-AXIS 1 tyrime BASFI pagerėjimas išliko 2 metus.

SELECT-AXIS 2 (AS) tyrime pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, bendras nugaros skausmas ir naktinis nugaros skausmas reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

SELECT-AXIS 2 (AS) tyrime pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ir bendra sveikata, vertinant atitinkamai pagal ankilozinio spondilito gyvenimo kokybės klausimyną (ASQoL, angl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) ir ASAS sveikatos indeksą, reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Entezitas

SELECT-AXIS 2 (AS) tyrime pacientų, sirgusių anksčiau nustatytu entezitu (n = 310) ir gydytų 15 mg upadacitinibo doze, entezito rodikliai, vertinant pokytį nuo pradinio lygio pagal Maastrichto ankilozinio spondilito entezito balą (MASES, angl. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Stuburo mobilumas

SELECT-AXIS 2 (AS) tyrime pacientų, gydytų 15 mg upadacitinibo doze, stuburo mobilumo rodikliai, vertinant pokytį nuo pradinio lygio pagal Bath ankilozinio spondilito metrologijos indeksą (BASMI, angl. *Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), reikšmingai pagerėjo 14-ąją savaitę, lyginant su placebo.

Uždegimo objektyvusis vertinimas

Uždegimo simptomai įvertinti atlikus MRT ir nurodant stuburo SPARCC balo pokytį nuo pradinio įvertinimo. Abiejuose tyrimuose 14-ąją savaitę pastebėtas reikšmingas stuburo uždegimo simptomų sumažėjimas pacientams, gydytiems 15 mg upadacitinibo doze, lyginant su placebo grupe. SELECT-AXIS 1 tyrime uždegimo rodiklių pagerėjimas, įvertintas atlikus MRT, išliko 2 metus.

Atopinis dermatitas

15 mg ir 30 mg upadacitinibo veiksmingumas ir saugumas vartojant kartą per parą buvo vertinti trijuose III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose daugiacentriuose tyrimuose (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ir AD UP), kuriuose iš viso dalyvavo 2584 pacientai (12 metų ir vyresni). Upadacitinibas buvo įvertintas 344 paaugliams ir 2240 suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu (AD), kuris nebuvo pakankamai kontroliuojamas vietiniu (-ais) vaistu (-ais). Pradiniu laikotarpiu pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: pagal Tyrėjo bendrąjį įvertinimą (angl. *Investigator's Global Assessment*, vIGA AD) AD (eritema, induracija / papulės ir išskyros / plutelės užsidėjimas) bendro įvertinimo balas ≥ 3 , gautas taikant sunkumo vertinimo skalę nuo 0 iki 4 balų, egzemos ploto ir sunkumo indeksas (EASI) ≥ 16 balų (sudėtinis balas, įvertinantis eritemos mastą ir sunkumą, edemą /papulių susidarymą, įbrėžimus ir lichenifikaciją 4 skirtingose kūno vietose), mažiausias kūno paviršiaus plotas (KPP) ≥ 10 % ir savaitinis vidutinis didžiausio niežėjimo vertinimo skalės (NRS) vidurkis ≥ 4 .

Visuose trijuose tyrimuose pacientai 16 savaitių vieną kartą per parą gavo 15 mg, 30 mg upadacitinibo dozę arba atitinkamą placebo. AD UP tyrime pacientai kartu gavo ir vietinio poveikio kortikosteroidų (VPK). Pasibaigus dvigubai koduotam laikotarpiui, pacientai, kuriems iš pradžių atsitiktinės atrankos

būdu buvo paskirtas upadacitinibas, turėjo toliau vartoti tą pačią dozę iki 260 savaitės. Placebo grupės pacientai santykiu 1:1 buvo pakartotinai atrinkti vartoti 15 mg arba 30 mg upadacitinibo iki 260 savaitės.

Pradinės charakteristikos

Monoterapijos tyrimuose (MEASURE UP 1 ir 2) 50,0 % pacientų pradinis vIGA-AD balas buvo 3 (vidutinio sunkumo), o 50,0 % pacientų pradinis vIGA-AD balas buvo 4 (sunkus). Vidutinis pradinis EASI balas buvo 29,3, o vidutinis pradinis savaitės didžiausio niežėjimo NRS vidurkis – 7,3. Tyrime, kuriame buvo kartu vartojami VPK (AD UP) 47,1 % pacientų pradinis vIGA-AD balas buvo 3 (vidutinio sunkumo), o 52,9 % pacientų pradinis vIGA-AD balas buvo 4 (sunkus). Vidutinis pradinis EASI balas buvo 29,7, o vidutinis pradinis savaitės didžiausio niežėjimo NRS vidurkis – 7,2.

Klinikinis atsakas

Monoterapijos (MEASURE UP 1 ir MEASURE UP 2) ir su kartu vartojamais VPK (AD UP) tyrimai

Reikšmingai didesnė dalis pacientų, gydytų 15 mg arba 30 mg upadacitinibu, 16 savaitę pasiekė vIGA-AD 0 arba 1, EASI 75 arba ≥ 4 balų pagerėjimą pagal blogiausio niežėjimo NRS, palyginti su placebo. Taip pat buvo pasiektas greitas pagerėjimas, vertinant odos švarumą ir niežulį (žr. 12 lentelę).

1 paveiksle pavaizduota pacientų, kuriems buvo pasiektas EASI 75 atsakas, dalis ir vidutinis procentinis pokytis, palyginti su pradiniu lygiu, atitinkamai iki 16 savaitės MEASURE UP 1 ir 2 tyrimuose.

12 lentelė. Upadacitinibo veiksmingumo rezultatai

Tyrimas	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + VPK	UPA 15 mg + VPK	UPA 30 mg + VPK
Tiriamųjų, atrinktų atsitiktine tvarka, skaičius	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Vertinamosios baigtys 16-tą savaitę, atsaką pasiekusių proc. (95 % PI)									
vIGA-AD 0/1 ^{ab} (pirminiai)	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 (pirminiai)	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 % ^c (8,16)	23 % ^d (18,27)
Didžiausio niežulio NRS ^c (Pagerėjimas \geq 4 balais)	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 % ^c (46,58)	64 % ^d (58,69)
Greitos veikimo pradžios vertinamosios baigtys, atsaką pasiekusių proc. (95 % PI)									
EASI 75 ^a	4 %	38 % ^d	47 % ^d	4 %	33 % ^d	44 % ^d	7 %	31 % ^d	44 % ^d

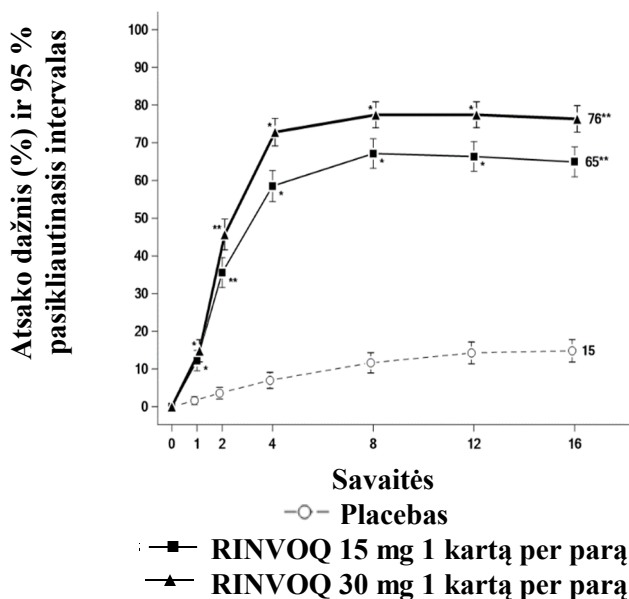
Tyrimas	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
(2-oji savaitė)	(1,6)	(32,44)	(42,53)	(1,6)	(27,39)	(38,50)	(4,10)	(26,36)	(38,50)
Didžiausio niežėjimo NRS (Pagerėjimas \geq 4 balais 1-ąją savaitę) ^{c,f}	0 % (0,1)	15 % ^d (11,19)	20 % ^d (15,24)	1 % (0,2)	7 % ^d (4,11)	16 % ^d (11,20)	3 % (1,5)	12 % ^d (8,16)	19 % ^d (15,24)

Santrumpos: UPA = upadacitinibas (RINVOQ); PBO = placebo
Tiriamieji, kuriems skirta „gelbėjimo“ terapija arba kuriems trūko duomenų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako. Tiriamieji, kurie buvo nepasiekę atsako, skiriant EASI 75 ir vIGA-AD 0/1 ir kuriems buvo skirta „gelbėjimo“ terapija placebo grupėje, upadacitinibo 15 mg ir upadacitinibo 30 mg grupėse, skaičius ir procentas 16 gydymo savaitę atitinkamai buvo (MEASURE UP 1) 132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %), (MEASURE UP 2) 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) ir (AD UP) 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %).

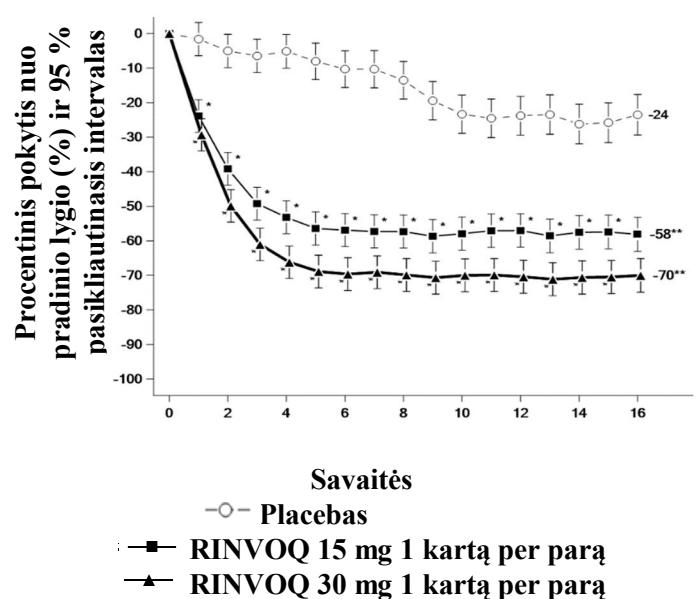
^a Remiantis atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų skaičiumi
^b Atsakiusiuoju į gydymą laikomas pacientas, kurio vIGA-AD 0 arba 1 („švarus“ arba „beveik švarus“) ir kurio 0–4 eiliškumo skalėje sumažėjo ≥ 2 balais
^c Rezultatai pateikti vertinimui tinkamų pacientų pogrupiui (pacientai, kurių didžiausio niežėjimo NRS ≥ 4 tyrimo pradžioje)
^d Statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, $p < 0,001$
^e $p < 0,001$, palyginti su placebo, be daugybės kontrolės
^f Statistiškai reikšmingas pagerėjimas, lyginant su placebo, pastebėtas jau praėjus 1-ai dienai nuo 30 mg upadacitinibo vartojimo pradžios ir 2-iems dienoms nuo 15 mg upadacitinibo vartojimo pradžios MEASURE UP 1 ir 2 tyrimuose.

1 pav. Pacientų dalis, kurie pasiekė EASI 75 atsaką ir vidutinį procentinį pokytį nuo pradinio lygmens, vertinant pagal didžiausio niežėjimo NRS MEASURE UP 1 ir MEASURE UP 2 tyrimuose

Pacientų dalis, kurie pasiekė EASI 75 atsaką



Vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio lygmens, vertinant pagal didžiausio niežėjimo NRS



*: $p < 0,001$, palyginti su placebo, be daugybės kontrolės

** : statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, $p < 0,001$

Gydymo poveikis pogrupiams (pagal svorį, amžių, lytį, rasę ir ankstesnį sisteminį gydymą imunosupresantais) atitiko visos tiriamosios populiacijos rezultatus.

Rezultatai, gauti pacientams, gydytiems 15 mg arba 30 mg upadacitinibo, 16 savaitę, išliko iki 52 savaitės.

Gyvenimo kokybė / pacientų pranešti rezultatai

13 lentelė. Pacientų pranešti gydymo upadacitinibu rezultatai 16 savaitę

Tyrimas	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Gydymo grupė						
Atsitiktinė tvarka atrinktų tiriamųjų skaičius	281	281	285	278	276	282
I gydymą atsakiusių proc. (95 % PI)						
„ADerm-SS Skin Pain“ (pagerėjimas ≥ 4 balais) ^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 Sleep“ (pagerėjimas ≥ 12 balų) ^{a,b}	13 % (9,18)	55 % ^e (48,62)	66 % ^e (60,72)	12 % (8,17)	50 % ^e (44,57)	62 % ^e (56,69)
DGKI 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 Anxiety“ < 8 ir „HADS Depression“ < 8 ^d	14 % (8,20)	46 % ^e (37,54)	49 % ^e (41,57)	11 % (6,17)	46 % ^e (38,54)	56 % ^e (48,64)
<p>Santrumpos: UPA = upadacitinibas (RINVOQ); PBO = placebo; DGKI = dermatologinis gyvenimo kokybės indeksas, (angl. <i>DLQI - Dermatology Life Quality Index</i>); HADS = ligoninės nerimo ir depresijos skalė, (angl. <i>HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale</i>).</p> <p>Tiriamieji, kuriems skirta „gelbėjimo“ terapija arba kuriems trūko duomenų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.</p> <p>Nurodytos ribinės vertės atitinka minimalų kliniškai svarbų skirtumą (MCID) ir buvo naudojamos atsakui nustatyti.</p> <p>^a Rezultatai pateikti vertinimui tinkamų pacientų pogrupiui (pacientai, kurių vertinimo balas > MCID tyrimo pradžioje).</p> <p>^b „ADerm-IS Sleep“ įvertina dėl AD atsiradusį sunkumą užmigti, poveikį miegui ir prabudimą naktį.</p> <p>^c Rezultatai pateikti vertinimui tinkamų pacientų pogrupiui (pacientai, kurių DGKI > 1 tyrimo pradžioje).</p> <p>^d Rezultatai pateikti pogrupiui pacientų, kurie buvo tinkami vertinimui (pacientai, kurių nerimo HADS ≥ 8 arba depresijos HADS ≥ 8 tyrimo pradžioje).</p> <p>^e Statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, $p < 0,001$</p>						

Opinis kolitas

Upadacitinibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti trijuose daugiacentriuose, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose: dviejuose kartotiniuose indukcinio gydymo tyrimuose UC-1 („U-ACHIEVE Induction“) ir UC-2 („U-ACCOMPLISH“) ir palaikomojo gydymo tyrimo UC-3 („U-ACHIEVE Maintenance“).

Ligos aktyvumas buvo vertinamas pagal pritaikytą Mayo skalę (pMS, Mayo vertinimo sistema be

Gydytojo bendrojo įvertinimo) nuo 0 iki 9 balų, kurie gauti įvertinus būklę nuo 0 (normali būklė) iki 3 balų (didžiausio sunkumo) atskirai pagal tris poskales: tuštinimosi dažnio poskalę (TDP), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalę (KTŽP) ir centralizuotai peržiūrimą endoskopinę poskalę (EP).

Indukcinio gydymo tyrimai (UC-1 ir UC-2)

UC-1 ir UC-2 tyrimuose 988 pacientai (atitinkamai 473 ir 515 pacientų) atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 8 savaites vartoti 45 mg upadacitinibo kartą per parą arba placebo, taikant gydymo paskirstymo santykį 2:1, ir įtraukti į veiksmingumo analizę. Visi įtraukti pacientai sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (kuris buvo apibrėžiamas kaip 5–9 balų įvertis pagal pMS ir 2 arba 3 balų įvertis pagal EP), kurio ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas, įskaitant nepakankamą atsaką į įprastą gydymą ir/arba gydymą biologiniu vaistu, atsako praradimą arba įprasto gydymo ir/arba gydymo biologiniu vaistu netoleravimą. Ankstesnis nesėkmingas gydymas bent vienu biologiniu vaistiniu preparatu (ankstesnė nesėkminga biologinė terapija) buvo nustatytas atitinkamai 52 % (246 iš 473) ir 51 % (262 iš 515) pacientų. Ankstesnis nesėkmingas gydymas ne biologiniais vaistiniais preparatais, o taikant įprastinę terapiją (be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos) buvo nustatytas atitinkamai 48 % (227 iš 473) ir 49 % (253 iš 515) pacientų.

UC-1 ir UC-2 tyrimų pradžioje 39 % ir 37 % pacientų vartojo kortikosteroidų, 1,1 % ir 0,6 % pacientų vartojo metotreksato, o 68 % ir 69 % pacientų – aminosalicilatų. Tyrimų metu nebuvo leidžiama kartu vartoti tiopurino. 61 % ir 60 % pacientų liga buvo vidutinio aktyvumo (pMS ≥ 5, ≤ 7), o 39 % ir 40 % pacientų liga buvo sunki (pMS > 7).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija pagal pMS 8-ąją savaitę. 14 lentelėje nurodyta pagrindinė ir esminės antrinės vertinamosios baigtys, įskaitant klinikinį atsaką, gleivinės gijimą, histologiškai ir endoskopiškai patvirtintą gleivinės gijimą ir gilųjį gleivinės gijimą.

14 lentelė. Pacientų, 8-ąją savaitę pasiekusių pagrindinę ir esmines antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, dalis UC-1 ir UC-2 indukcinio gydymo tyrimuose

Vertinamoji baigtis	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)
Klinikinė remisija^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Klinikinis atsakas^b	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Gleivinės gijimas^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Histologiškai ir endoskopiškai patvirtintas gleivinės gijimas^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
Gilusis gleivinės gijimas^e	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Santrumpos: PBO = placebo; UPA= upadacitinibas; pMS = adaptuota Mayo skalė, paremta Mayo vertinimo sistema (be Gydytojo bendrojo įvertinimo) nuo 0 iki 9 balų, kurie gauti įvertinus būklę nuo 0 (normali būklė) iki 3 balų (didžiausio sunkumo) atskirai pagal tris poskales: tuštinimosi dažnio poskalę (TDP), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalę (KTŽP) ir centralizuotai peržiūrimą endoskopinę poskalę (EP).

⁺Pacientų, kuriems buvo nustatyta ankstesnė nesėkminga biologinė terapija, skaičius UC-1 ir UC-2 tyrimuose buvo atitinkamai 78 ir 89 placebo grupėje bei 168 ir 173 upadacitinibo 45 mg grupėje; pacientų, kuriems ankstesnė nesėkminga biologinė terapija nebuvo nustatyta, skaičius UC-1 ir UC-2 tyrimuose buvo atitinkamai 76 ir 85 placebo grupėje bei 151 ir 168 upadacitinibo 45 mg grupėje.

* p < 0,001, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)

^a Pagal pMS: TDP ≤ 1, tačiau ne didesnis nei gydymo pradžios rodiklis, KTŽP = 0, EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo

^b Pagal pMS: sumažėjimas ≥ 2 balais ir ≥ 30 %, palyginti su pradiniu lygiu, ir KTŽP sumažėjimas ≥ 1 balu, palyginti su pradiniu lygiu, arba absoliutusias KTŽP ≤ 1 balas.

^c EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo

^d EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo ir *Geboes* įvertis ≤ 3,1 (rodantis neutrofilų infiltraciją < 5 % kriptų ir kriptų destruktijos, erozijos, opų ar granuliacinių audinių nebuvimą.)

^e EP = 0, *Geboes* įvertis < 2 (rodantis, kad nėra neutrofilų kriptose arba *lamina propria*, ir nėra eozinofilų kiekio padidėjimo bei kriptų destruktijos, erozijų, opų ar granuliacinių audinių)

Ligos aktyvumas ir simptomai

Dalinė pritaikyta Mayo skalė (dpMS) sudaryta iš TDP ir KTŽP. Simptominis atsakas pagal dpMS apibrėžiamas kaip sumažėjimas ≥ 1 balu ir ≥ 30 %, palyginti su pradiniu lygiu, ir KTŽP sumažėjimas ≥ 1 balu, palyginti su pradiniu lygiu, arba absoliutusias KTŽP ≤ 1 balas. Statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal dpMS, palyginti su placebo grupe, nustatytas jau 2-ąją savaitę (UC-1: 60,1 %, palyginti su 27,3 %; ir UC-2: 63,3 %, palyginti su 25,9 %).

Tęstinis indukcinis gydymas

Iš viso 125 pacientai, kurie UC-1 ir UC-2 tyrimų metu klinikinio atsako nepasiekė po 8 savaičių trukmės gydymo 45 mg upadacitinibo kartą per parą doze, buvo įtraukti į 8 savaičių atvirąjį tęstinio indukcinio gydymo tyrimą. Po papildomų 8 savaičių (iš viso 16 savaičių) gydymo 45 mg upadacitinibo kartą per parą doze, 48,3 % pacientų pasiekė klinikinį atsaką pagal pMS. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į 16 savaičių trukmės gydymą 45 mg upadacitinibo kartą per parą doze, 35,7 % ir 66,7 % pacientų, vartojusių palaikomąją atitinkamai 15 mg ir 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą dozę, 52-ąją savaitę išliko klinikinis atsakas pagal pMS, o 19,0 % ir 33,3 % pacientų pasiekė klinikinę remisiją.

Palaikomojo gydymo tyrimas (UC-3)

Veiksmingumo analizė UC-3 tyrime buvo atlikta 451 pacientui, kuris pasiekė klinikinį atsaką pagal pMS po 8 savaičių trukmės gydymo 45 mg upadacitinibo vieną kartą per parą doze. Pacientai buvo atsitiktine tvarka atrinkti iki 52 savaičių vartoti 15 mg ar 30 mg upadacitinibo dozę arba placebo vieną kartą per parą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija pagal pMS 52-ąją savaitę. 15 lentelėje nurodytos esminės antrinės vertinamosios baigtys, įskaitant klinikinės remisijos išlaikymą, klinikinę remisiją nevarojant kortikosteroidų, gleivinės gijimą, histologiškai ir endoskopiškai patvirtintą gleivinės gijimą ir gilųjį gleivinės gijimą.

15 lentelė. Pacientų, 52-ąją savaitę pasiekusių pagrindinę ir esmines antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, dalis UC-3 palaikomojo gydymo tyrime

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Skirtumas tarp gydymo būdų, 15 mg, palyginti su PBO (95 % PI)	Skirtumas tarp gydymo būdų, 30 mg, palyginti su PBO (95 % PI)
Klinikinė remisija^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Klinikinės remisijos išlaikymas^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)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Klinikinė remisija nevarojant kortikosteroidų^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)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Gleivinės gijimas^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %

Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologiškai ir endoskopiškai patvirtintas gleivinės gijimas^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Gilusis gleivinės gijimas^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija ⁺	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos ⁺	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Santrumpos: PBO = placebo; UPA= upadacitinibas; pMS = adaptuota Mayo skalė, paremta Mayo vertinimo sistema (be Gydytojo bendrojo įvertinimo) nuo 0 iki 9 balų, kurie gauti įvertinus būklę nuo 0 (normali būklė) iki 3 balų (didžiausio sunkumo) atskirai pagal tris poskales: tuštinimosi dažnio poskalę (TDP), kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalę (KTŽP) ir centralizuotai peržiūrimą endoskopinę poskalę (EP).

⁺Pacientų, kuriems buvo nustatyta ankstesnė nesėkminga biologinė terapija, skaičius placebo ir 15 mg bei 30 mg upadacitinibo grupėse buvo atitinkamai 81, 71 ir 73. Pacientų, kuriems ankstesnė nesėkminga biologinė terapija nebuvo nustatyta, skaičius placebo ir 15 mg bei 30 mg upadacitinibo grupėse buvo atitinkamai 68, 77 ir 81.

* $p < 0,001$, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)

^a Pagal pMS: TDP ≤ 1 , tačiau ne didesnis nei gydymo pradžios rodiklis, KTŽP = 0, EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo

^b Pacientų, kurie klinikinę remisiją pasiekė indukcinio gydymo pabaigoje, klinikinė remisija 52-ąją savaitę pagal pMS.

^c Pacientų, kurie klinikinę remisiją pasiekė indukcinio gydymo pabaigoje, klinikinė remisija 52-ąją savaitę pagal pMS ir kortikosteroidų nevartojimas ≥ 90 dienų prieš pat 52-ąją savaitę.

^d EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo

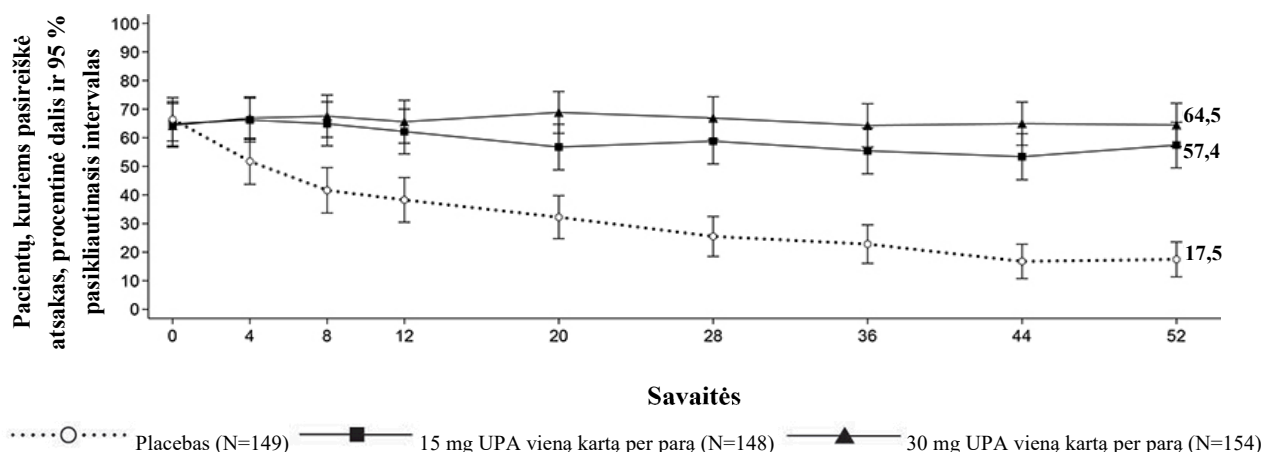
^e EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo *Geboes* įvertis $\leq 3,1$ (rodantis neutrofilų infiltraciją < 5 % kriptų ir kriptų destruktijos, erozijos, opų ar granuliacinių audinių nebuvimą).

^f EP = 0, *Geboes* įvertis < 2 (rodantis, kad nėra neutrofilų kriptose arba *lamina propria* ir nėra eozinofilų kiekio padidėjimo bei kriptų destruktijos, erozijų, opų ar granuliacinių audinių).

Ligos simptomai

Simptominę remisiją pagal dpMS, kuri apibrėžiama kaip TDP ≤ 1 ir KTŽP = 0, per laikotarpį iki 52-os savaitės pasiekė daugiau pacientų, gydytų tiek 15 mg, tiek 30 mg upadacitinibo kartą per parą doze, palyginti su placebo grupe (2 pav.).

2 pav. Pacientų, kuriems pasireiškė simptominė remisija pagal dalinę pritaikytą Mayo skalę per tam tikrą laiką UC-3 palaikomojo gydymo tyrimo metu, dalis



Endoskopinis įvertinimas

Endoskopinė remisija (normalus endoskopinis gleivinės vaizdas) apibrėžiamas kaip nulinis EP balas. Palyginti su placebo grupe, endoskopinę remisiją 8-ąją savaitę pasiekė reikšmingai didesnė pacientų, gydytų 45 mg upadacitinibo kartą per parą doze, dalis (UC 1: 13,7 %, palyginti su 1,3 %; UC 2: 18,2 %, palyginti su 1,7 %). UC-3 tyrime endoskopinę remisiją 52-ąją savaitę pasiekė reikšmingai didesnė pacientų, gydytų 15 mg ir 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą doze, dalis, palyginti su placebo grupe (24,2 % ir 25,9 %, palyginti su 5,6 %). Gleivinės gijimas (EP ≤ 1 be kontaktinio kraujavimo) 52-ąją savaitę išliko reikšmingai didesnei pacientų, kurių gleivinė sugijo indukcinio gydymo pabaigoje, ir kurie buvo gydomi 15 mg ir 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą doze, daliai, palyginti su placebo grupe (61,6 % ir 69,5 %, palyginti su 19,2 %).

Gyvenimo kokybė

Palyginti su placebo, pacientams, gydytiems upadacitinibu, pasireiškė reikšmingai didesnis ir kliniškai reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, vertinamas pagal bendrąjį uždegiminių žarnų ligų klausimyno (angl. „*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*“, IBDQ) įvertį. Buvo stebėtas visų 4 sričių įverčių pagerėjimas: sisteminių simptomų (įskaitant nuovargį), socialinės funkcijos, emocinės funkcijos ir žarnyno simptomų (įskaitant pilvo skausmą ir atvejus, kai reikėjo skubiai tuštintis). Bendrojo IBDQ įverčio pokyčiai 8-ąją savaitę nuo pradinio lygio vartojant 45 mg upadacitinibo kartą per parą dozę, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 55,3 ir 21,7 UC-1 tyrimo metu bei 52,2 ir 21,1 UC-2 tyrimo metu. Pacientų, gydytų 15 mg ir 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą doze, ir placebo vartojusių pacientų bendrojo IBDQ įverčio pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu lygiu, buvo atitinkamai 49,2, 58,9 ir 17,9.

Krono liga

Upadacitinibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti trijuose daugiacentriuose, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose III fazės tyrimuose: dviejuose indukcinio gydymo CD-1 („U-EXCEED“) ir CD-2 („U-EXCEL“) tyrimuose, po to – 52 savaičių palaikomojo gydymo tyrimo ir ilgalaikiame tęstiniame tyrimo CD-3 („U-ENDURE“). Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo klinikinė remisija ir endoskopinis atsakas 12-ąją savaitę CD-1 ir CD-2 tyrimuose ir 52-ąją savaitę CD-3 tyrimo.

Įtraukti pacientai buvo nuo 18 iki 75 metų amžiaus, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia aktyvia Krono liga (KL), apibrėžiama kaip vidutinis paros tuštinimosi labai minkštomis arba skystomis išmatomis dažnis (TD) ≥ 4 ir (arba) vidutinis paros pilvo skausmo įvertis (PSI) ≥ 2 ir centralizuotai

peržiūrėtas paprastas endoskopinis įvertis sergant KL (PEĮ-KL) ≥ 6 , arba ≥ 4 , sergant izoliuota klubinės žarnos liga, be susiaurėjimo komponento. Pacientai su simptominiemis žarnų striktūromis į KL tyrimus nebuvo įtraukti.

Indukcinio gydymo tyrimai (CD-1 ir CD-2)

Atliekant CD-1 ir CD-2 tyrimus, 1 021 pacientui (atitinkamai 495 ir 526 pacientams) atsitiktinių imčių būdu buvo skiriama 45 mg upadacitinibo vieną kartą per parą arba placebo 12 savaičių, gydymą skiriant santykiu 2:1.

CD-1 tyrime visų pacientų atsakas į gydymą vienu arba daugiau biologinių vaistinių preparatų buvo nepakankamas arba šio gydymo jie netoleravo (ankstesnė nesėkminga biologinė terapija). 61 % iš šių pacientų (301 iš 495) atsakas į gydymą dviem arba daugiau biologinių vaistinių preparatų buvo nepakankamas arba šio gydymo jie netoleravo.

CD-2 tyrime 45 % pacientų (239 iš 526) atsakas į gydymą vienu arba daugiau biologinių vaistinių preparatų buvo nepakankamas arba šio gydymo jie netoleravo (ankstesnė nesėkminga biologinė terapija), 55 % (287 iš 526) atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba šio gydymo jie netoleravo, bet buvo atsakas į gydymą biologiniu vaistiniu preparatu ir jį jie toleravo (be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos).

Pradinio įvertinimo metu CD-1 ir CD-2 34 % ir 36 % pacientų buvo skiriami kortikosteroidai, 7 % ir 3 % pacientų buvo skiriami imunomodulatoriai, o 15 % ir 25 % pacientų buvo skiriami aminosalicilatai.

Abiejų tyrimų metu pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo skiriami kortikosteroidai, 4-ąją savaitę buvo pradėtas taikyti kortikosteroidų dozės mažinimo režimas.

Abiejuose tyrimuose buvo 12-os savaičių tęstinis gydymo laikotarpis, kurio metu buvo skiriama 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą pacientams, kuriems buvo skiriama 45 mg upadacitinibo vieną kartą per parą ir kurie nepasiekė klinikinio atsako pagal TD/PSĮ (vidutinio paros tuštėjimo labai minkštomis arba skystomis išmatomis dažnio sumažėjimas ≥ 30 % ir (arba) vidutinio paros PSĮ sumažėjimas ≥ 30 % ir nė vienas ne didesnis nei pradinio įvertinimo rodiklis) 12-ąją savaitę.

Klinikinis ligos aktyvumas ir simptomai

Palyginti su placebo CD-1 ir CD-2 tyrimuose reikšmingai didesnė 45 mg upadacitinibu gydytų pacientų dalis 12-ą savaitę pasiekė klinikinę remisiją, vieną pagrindinių vertinamųjų baigčių (16 lentelė). Veiksmingumas pasireiškė greitai ir buvo pasiektas jau po 2 savaičių (16 lentelė).

Abiejuose tyrimuose pacientams, kuriems buvo skiriama 45 mg upadacitinibo, reikšmingai sumažėjo nuovargis, palyginti su pradiniu įvertinimu pagal FACIT-F balą 12-ąją savaitę, palyginti su placebo.

Endoskopinis įvertinimas

Palyginti su placebo CD-1 ir CD-2 tyrimuose reikšmingai didesnė 45 mg upadacitinibu gydytų pacientų dalis 12-ą savaitę pasiekė endoskopinį atsaką, vieną pagrindinių vertinamųjų baigčių (16 lentelė). CD-1 ir CD-2 tyrimuose didesnė 45 mg upadacitinibu gydytų pacientų dalis (atitinkamai 14 % ir 19 %), palyginti su placebo (atitinkamai 0 % ir 5 %), pasiekė PEĮ-KL 0-2.

16 lentelė. Pacientų, pasiekusių pagrindinę ir papildomas vertinamąsias veiksmingumo baigtis indukcinio gydymo tyrimuose CD-1 ir CD-2, dalis

Tyrimas	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Gydymo skirtumas (95 % PI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Gydymo skirtumas (95 % PI)
Pagrindinės vertinamosios baigtys 12-ąją savaitę						
Klinikinė remisija^a	14 %	40 %	26 % (19; 33)*	22 %	51 %	29 % (21; 36)*
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22; 44)
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14; 37)
Endoskopinis atsakas^b	4 %	35 %	31 % (25; 37)*	13 %	46 %	33 % (26; 40)*
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19; 39)
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25; 46)
Papildomos vertinamosios baigtys 12-ąją savaitę						
Klinikinė remisija pagal CDAI^c	21 %	39 %	18 % (10; 26)*	29 %	49 %	21 % (13; 29)*
Klinikinis atsakas (KA-100)^d	27 %	51 %	23 % (14; 31)*	37 %	57 %	20 % (11; 28)*
Klinikinė remisija neįvairiant kortikosteroidų^{a,e}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19; 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22; 44)*
Endoskopinė remisija^f	2 %	19 %	17 % (12; 22)*	7 %	29 %	22 % (16; 28)*
Gleivinės užgijimas^g	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13; 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14; 25)***
Greitos veikimo pradžios vertinamosios baigtys						
Klinikinė remisija 4-ąją savaitę^a	9 %	32 %	23 % (17; 30)*	15 %	36 %	21 % (14; 28)*
KA-100 2-ąją savaitę^d	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %	32 %	12 % (4; 19)**
Santrumpa: PBO = placebo, UPA = upadacitinibas						
* p < 0,001, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)						
** p < 0,01, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)						
*** Vardinė p < 0,001 UPA, palyginti su PBO, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)						
^a Vidutinis paros TD ≤ 2,8 ir PSI ≤ 1,0 ir nė vienas ne didesnis nei gydymo pradžios rodiklis						
^b PEI-KL sumažėjimas > 50 % nuo indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo (arba pacientams su 4 PEI-KL indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo metu – sumažėjimas mažiausiai 2 balais nuo indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo)						
^c CDAI < 150						
^d CDAI sumažėjimas mažiausiai 100 balų nuo pradinio įvertinimo						
^e Steroidų vartojimo nutraukimas ir klinikinės remisijos pasiekimas pradinio įvertinimo metu, steroidus vartojusiems pacientams						

^f PEI-KL ≤ 4 ir sumažėjimas mažiausiai 2 balais, palyginti su pradiniu įvertinimu, ir nebuvo > 1 balo pagal jokią poskalę pagal joki atskirą kintamąjį
^g PEI-KL 0 balų pagal išopėjusio paviršiaus poskalę pacientams, kurių PEI-KL pradinio įvertinimo metu buvo ≥ 1 balas pagal išopėjusio paviršiaus poskalę

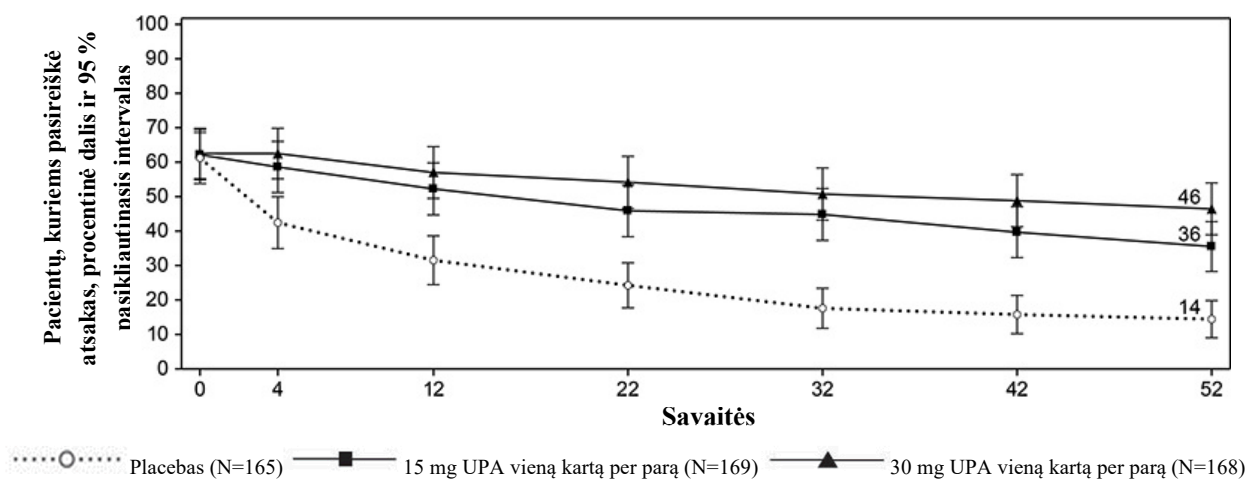
Palaikomojo gydymo tyrimas (CD-3)

Veiksmingumo analizė CD-3 tyrime buvo atlikta 502 pacientams, kurie pasiekė klinikinį atsaką pagal TD/PSI, taikant 12 savaičių indukcinį gydymą 45 mg upadacitinibo vieną kartą per parą. Pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas palaikomojo gydymo 15 mg arba 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą arba placebo 52 savaites režimas.

Klinikinis ligos aktyvumas ir simptomai

Palyginti su placebo reikšmingai didesnė 15 mg ir 30 mg upadacitinibo gydytų pacientų dalis 52-ą savaitę pasiekė klinikinę remisiją, vieną pagrindinių vertinamųjų baigčių (3 pav., 17 lentelė).

3 pav. Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją palaikomojo gydymo tyrimo CD-3 metu, dalis
 Pacientams, kuriems buvo skiriama 30 mg upadacitinibo, reikšmingai sumažėjo nuovargis, palyginti



su pradiniu įvertinimu pagal FACIT-F balą 52-ąją savaitę, palyginti su placebo.

17 lentelė. Pacientų, pasiekusių pagrindinę ir papildomas vertinamąsias veiksmingumo baigtis palaikomojo gydymo tyrimo CD-3 52-ąją savaitę, dalis

Gydymo grupė	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Gydymo skirtumas 15 mg, palyginti su PBO (95 % PI)	Gydymo skirtumas 30 mg, palyginti su PBO (95 % PI)
Pagrindinės vertinamosios baigtys					
Klinikinė remisija^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*	32 % (23; 40)*
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14; 33)	34 % (24; 44)
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9; 33)	26 % (5; 47)

Endoskopinis atsakas^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14; 28)*	34 % (26; 41)*
Ankstesnė nesėkminga biologinė terapija	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11; 27)	35 % (26; 44)
Be ankstesnės nesėkmingos biologinės terapijos	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3; 41)	26 % (7; 45)
Papildomos vertinamosios baigtys					
Klinikinė remisija pagal CDAI^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15; 32)*	33 % (24; 42)*
Klinikinis atsakas (KA-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18; 36)*	36 % (28; 45)*
Klinikinė remisija nevartojančioms kortikosteroidų^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*	30 % (21; 39)*
Klinikinės remisijos palaikomas gydymas^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20; 44)*	40 % (28; 52)*
Endoskopinė remisija^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8; 21)*	24 % (16; 31)*
Gleivinės užgijimas^h	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4; 16)***	21 % (14; 27)***
Gili remisija^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4; 16)**	18 % (11; 25)*

Santrumpa: PBO = placebo, UPA = upadacitinibas

[†] Placebo grupę sudarė indukcinio gydymo tyrimo pabaigoje klinikinį atsaką pagal TD/PSI pasiekę pacientai, vartoję 45 mg upadacitinibo, kuriems atsitiktinių imčių būdu palaikomojo gydymo pradžioje buvo paskirtas placebo

* $p < 0,001$, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)

** $p < 0,01$, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)

*** Vardinė $p < 0,001$ UPA, palyginti su PBO, pakoreguotas skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)

^a Vidutinis paros TD $\leq 2,8$, o PSI $\leq 1,0$ ir nė vienas ne didesnis nei pradinio įvertinimo rodiklis

^b PEI-KL sumažėjimas > 50 % nuo indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo (arba pacientams su 4 PEI-KL indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo metu – sumažėjimas mažiausiai 2 balais nuo indukcinio gydymo tyrimo pradinio įvertinimo)

^c CDAI < 150

^d CDAI sumažėjimas ≥ 100 balų nuo pradinio įvertinimo

^e 90 dienų nevartoję kortikosteroidų iki 52-osios savaitės ir klinikinės remisijos pasiekimas. Tarp pacientų, kuriems buvo skiriami kortikosteroidai indukcinio gydymo pradinio įvertinimo metu, 38 % (N = 63) 15 mg upadacitinibo grupėje, 38 % (N = 63) 30 mg upadacitinibo grupėje ir 5 % (N = 61) placebo grupėje buvo 90 parų nevartoję kortikosteroidų iki 52-osios savaitės ir jiems buvo klinikinė remisija

^f Apibrėžiama kaip klinikinės remisijos pasiekimas 52-ąją savaitę pacientams, kurie pasiekė klinikinę remisiją įtraukimo į palaikomojo gydymo tyrimą metu

^g PEI-KL ≤ 4 ir sumažėjimas mažiausiai 2 balais, palyginti su pradiniu įvertinimu, ir nebuvo > 1 balo pagal jokią poskalę pagal jokią atskirą kintamąjį

^h PEI-KL 0 balų pagal išopėjusio paviršiaus poskalę pacientams, kurių PEI-KL pradinio įvertinimo metu buvo ≥ 1 balas pagal išopėjusio paviršiaus poskalę

ⁱ Klinikinė remisija ir endoskopinė remisija

Pacientai, kuriems nebuvo klinikinio atsako TD/PSI indukcinio gydymo upadacitinibu 12-ąją savaitę CD-1 ir CD-2 tyrimuose (122 pacientai), gavo 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą papildomas 12 savaitių. 53 % šių pacientų pasiekė klinikinį atsaką 24-ąją savaitę. Iš pacientų, kuriems buvo tęstinio gydymo laikotarpio atsakas ir toliau buvo skiriamas palaikomas gydymas 30 mg upadacitinibo, 25 % pasiekė klinikinę remisiją ir 22 % pasiekė endoskopinį atsaką 52-ąją savaitę.

Endoskopinis įvertinimas

Palyginti su placebo CD-3 tyrime reikšmingai didesnė 15 mg ir 30 mg upadacitinibo gydytų pacientų dalis 52-ą savaitę pasiekė endoskopinį atsaką, vieną pagrindinių vertinamųjų baigčių (17 lentelė). Papildomai prie endoskopinių vertinamųjų baigčių, aprašytų 17 lentelėje, didesnė 15 mg ir 30 mg upadacitinibu gydytų pacientų dalis (atitinkamai 11 % ir 21 %), palyginti su placebo (3 %), pasiekė 0-2 PEI-KL 52-ąją savaitę. Endoskopinė remisija be kortikosteroidų pacientams, vartojusiems steroidus pradinio įvertinimo metu, buvo pasiekta didesnei daliai pacientų, gydytų 15 mg ir 30 mg upadacitinibo (atitinkamai 17 % ir 25 %), palyginti su placebo (3 %) 52-ąją savaitę.

Ekstraintestinalinių požymių išnykimas

Ekstraintestinalinių požymių išnykimas nustatytas didesnei 15 mg (25 %) upadacitinibo gydytų pacientų daliai ir reikšmingai didesnei 30 mg (36 %) upadacitinibo gydytų pacientų daliai 52-ąją savaitę, palyginti su placebo (15 %).

Gelbstintis gydymas

CD-3 tyrime pacientams, kuriems buvo nepakankamas atsakas arba jis buvo prarastas palaikomojo gydymo metu, buvo galima skirti gelbstintį gydymą 30 mg upadacitinibu. Iš pacientų, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 15 mg upadacitinibo, grupės, kuriems buvo taikomas gelbstintis gydymas 30 mg upadacitinibo mažiausiai 12 savaitių, 84 % (76 iš 90) pasiekė klinikinį atsaką pagal TD/PSI ir 48 % (43 iš 90) pasiekė klinikinę remisiją, praėjus 12 savaitių nuo gelbstinčio gydymo pradžios.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės baigtys

Palyginti su placebo, pacientams, gydytiems upadacitinibu, pasireiškė didesnis su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *Health-related quality of life*, HRQOL) pagerėjimas pagal bendrąjį Uždegiminių Žarnyno Ligų Klausimyną (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ). Buvo stebėtas visų 4 sričių balų pagerėjimas: sisteminių simptomų (įskaitant nuovargį) ir žarnyno simptomų (įskaitant pilvo skausmą ir atvejus, kai reikėjo skubiai tuštintis), taip pat socialinės ir emocinės funkcijos. Bendrojo IBDQ balo pokyčiai 12-ąją savaitę nuo pradinio lygio vartojant 45 mg upadacitinibo vieną kartą per parą dozę, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 46,0 ir 21,6 CD-1 tyrimo metu bei 46,3 ir 24,4 CD-2 tyrimo metu. Pacientų, gydytų 15 mg ir 30 mg upadacitinibo vieną kartą per parą doze, ir placebo vartojusių pacientų bendrojo IBDQ balo pokytis 52-ąją savaitę, palyginti su pradiniu lygiu, buvo atitinkamai 59,3, 64,5 ir 46,4.

Vaikų populiacija

Iš viso trijuose III fazės tyrimuose atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti 344 12–17 metų paaugliai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu, kuriems buvo skiriama 15 mg (N=114) arba 30 mg (N=114) upadacitinibo, arba atitinkamas placebo (N=116), monoterapija arba derinant su vietinio poveikio kortikosteroidais. Veiksmingumas paaugliams ir suaugusiesiems buvo panašus. Saugumas paaugliams ir suaugusiesiems iš esmės buvo panašus, nuo dozės dydžio priklausė kai kurių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant neutropeniją ir juosiančiąją pūslelinę (*herpes zoster*), dažnis. Vartojant abi dozes, paaugliams neutropenijos dažnis šiek tiek padidėjo, palyginti su suaugusiais. Paauglių juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) dažnis vartojant 30 mg dozę buvo panašus į suaugusiųjų. 30 mg dozės saugumas ir veiksmingumas paaugliams vis dar tiriamas.

18 lentelė. Upadacitinibo veiksmingumo rezultatai paaugliams 16 savaitę

Tyrimas	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + VPK	UPA 15 mg + VPK
Gydymo grupė						
Paauglių tiriamųjų, atrinktų atsitiktine tvarka, grupė	40	42	36	33	40	39
Į gydymą atsakiusių proc. (95 % PI)						
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)
Didžiausio niežėjimo NRS ^c (≥ 4 balų pagerėjimas)	15 % (4,27)	45 % (30,60)	3 % (0,8)	33 % (16,50)	13 % (2,24)	42 % (26,58)
Santrumpos: UPA = upadacitinibas (RINVOQ); PBO = placebo Tiriamieji, kurie vartojo „gelbstinčius“ vaistinius preparatus arba kurių duomenų trūko, buvo laikomi nepasiekusiais atsako. ^a Remiantis atsitiktinės atrankos būdu atrinktų tiriamųjų skaičiumi. ^b Atsakiusiuoju į gydymą laikomas pacientas, kurio vIGA-AD 0 arba 1 („švarus“ arba „beveik švarus“) ir kurio 0–4 eiliškumo skalėje sumažėjo ≥ 2 balais. ^c Rezultatai pateikti vertinimui tinkamų pacientų pogrupiui (pacientai, kurių didžiausio niežėjimo NRS ≥ 4 tyrimo pradžioje).						

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti RINVOQ tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių lėtiniais idiopatiniais artritu (įskaitant reumatoidinį artritą, psoriazinį artritą, spondiloartritą ir juvenilinį idiopatinį artritą), atopiniu dermatitu, opiniu kolitu ir Krono liga, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Upadacitinibo ekspozicija kraujo plazmoje yra proporcinga dozei gydomųjų dozių diapazone. Pusiausvyrinė apykaita kraujo plazmoje nusistovi per 4 paras, vartojant vaistinio preparato kartą per parą, jo kaupiasi minimaliai.

Absorbcija

Išgėrus pailginto atpalaidavimo formos upadacitinibo, upadacitinibo absorbcijos vidutinis T_{max} yra nuo 2 iki 4 valandų. Upadacitinibo vartojimas kartu su riebiu maistu kliniškai reikšmingo poveikio upadacitinibo ekspozicijai neturėjo (AUC padidėjo 29 % ir C_{max} – nuo 39 % iki 60 %). Klinikiniuose tyrimuose upadacitinibas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą (žr. 4.2 skyriuje). *In vitro*, upadacitinibas yra P-gp ir BCRP ištekėjimo pernešėjų substratas.

Pasiskirstymas

52 % upadacitinibo prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Upadacitinibas pasiskirsto panašiai tarp kraujo plazmos ir kraujo ląstelių komponentų, tai rodo kraujo ir kraujo plazmos santykis 1,0.

Metabolizmas

Upadacitinibą metabolizuoja CYP3A4 ir šiek tiek prisideda CYP2D6. Upadacitinibo farmakologinis aktyvumas priskiriamas pirminei molekulei. Žmonių tyrime su radioaktyviai žymėta medžiaga 79 % viso kraujyje nustatyto radioaktyvumo priskirta nepakitusiam upadacitinibui, o 13 % – pagrindiniam

metabolitui (monoksidacijos produktui, po kurio seka gliukuronizavimas). Aktyvių upadacitinibo metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Pavartojus vienkartinę [¹⁴C]-upadacitinibo greito atpalaidavimo tirpalo dozę, upadacitinibas buvo šalinamas iš organizmo daugiausiai nepakitusios pirminės medžiagos pavidalu su šlapimu (24 %) ir išmatomis (38 %). Maždaug 34 % upadacitinibo dozės išsiskiria metabolitų pavidalu. Vidutinis upadacitinibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo nuo 9 iki 14 valandų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis nuo 60 iki 89 ml/min/1,73m²), vidutinio sunkumo (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis nuo 30 iki 59 ml/min/1,73m²) ir sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis nuo 15 iki 29 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, upadacitinibo AUC rodiklis atitinkamai buvo 18 %, 33 % ir 44 % didesnis nei nustatytas tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali. Upadacitinibo C_{max} buvo panaši tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija yra normali ir sutrikusi. Lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingos įtakos upadacitinibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingo poveikio upadacitinibo ekspozicijai. Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, upadacitinibo AUC buvo atitinkamai 28 % ir 24 % didesnis nei nustatytas tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Upadacitinibo C_{max} nepasikeitė tiriamiesiems, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, o tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ji buvo 43 % didesnė nei tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Upadacitinibas netirtas pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas.

Vaikų populiacija

Upadacitinibo farmakokinetika vaikams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ašiniu spondiloartritu, opiniu kolitu ir Krono liga, dar neištirta (žr. 4.2 skyrių).

Upadacitinibo farmakokinetika ir pusiausvyrinės koncentracijos suaugusiesiems ir 12–17 metų paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu, yra panašios. Dozavimas paaugliams, sveriantiems nuo 30 kg iki < 40 kg, buvo nustatytas, taikant populiacijos farmakokinetinį modeliavimą ir simuliaciją.

Upadacitinibo farmakokinetika atopiniu dermatitu sergantiems vaikams (< 12 metų) nenustatyta.

Kiti vidiniai veiksniai

Amžius, lytis, kūno svoris, rasė ir etninė kilmė upadacitinibo ekspozicijai kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo. Reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ašiniu spondiloartritu, atopiniu dermatitu, opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams upadacitinibo farmakokinetika yra panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

2 metų kancerogeniškumo tyrimo su *Sprague-Dawley* žiurkėmis metu, upadacitinibas, kai jo ekspozicija (remiantis AUC) klinikinę 15 mg dozę *Sprague-Dawley* žiurkių patinams ir patelėms

atitinkamai viršijo 4 ir 10 kartų, klinikinę 30 mg dozę – 2 ir 5 kartus, o klinikinę 45 mg dozę – 1,7 ir 4 kartus, nesukėlė kancerogeninio poveikio. Upadacitinibas nesukėlė kancerogeninio poveikio 26 savaičių kancerogeniškumo tyrime su CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic transgeninėmis pelėmis.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* genų mutacijų ir chromosomų aberacijų tyrimų duomenimis, upadacitinibas mutageninio ar genotoksiško poveikio nesukėlė.

Upadacitinibas neturėjo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, esant 17 ir 34 kartus didesnei ekspozicijai, nei skiriant maksimalią žmonėms rekomenduojamą (MŽRD, *angl. MRHD - maximum recommended human dose*) 45 mg dozę, atitinkamai pagal AUC, atliekant vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimą. Šio žiurkių vaisingumo tyrimo metu buvo nustatyta priklausomai nuo dozės padažnėjusių vaisiaus rezorbcijos atvejų, susijusių su persileidimais po implantacijos, kurie aiškintini upadacitinibo teratogeniniu poveikiu bei poveikiu žiurkių vystymuisi. Nepageidaujami poveikiai, esant ekspozicijoms mažesnėms nei klinikinės ekspozicijos (remiantis AUC), nebuvo stebėti. Persileidimai po implantacijos buvo stebėti, esant ekspozicijoms 9 kartus didesnėms nei klinikinei ekspozicijai, kai maksimali žmonėms rekomenduojama (MŽRD) 45 mg dozė, remiantis AUC.

Atlikus gyvūnų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimus, upadacitinibas buvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Skiriant upadacitinibą žiurkių patelėms, skeleto apsigimimų padidėjo, esant klinikinei ekspozicijai 1,6, 0,8 ir 0,6 karto didesnei (remiantis AUC) už 15 mg, 30 mg ir 45 mg (MŽRD) ekspoziciją atitinkamai. Triušių patelėms padidėjo kardiovaskulinių malformacijų, esant klinikinei ekspozicijai atitinkamai 15, 7,6 ir 6 kartus didesnei (remiantis AUC) už 15 mg, 30 mg ir 45 mg ekspoziciją.

Sušvirkštus upadacitinibą žindamoms žiurkėms, laikui bėgant upadacitinibo koncentracija piene paprastai atitiko koncentraciją kraujo plazmoje, esant maždaug 30 kartų didesnei ekspozicijai piene, palyginti su patelės plazma. Maždaug 97 % piene esančios upadacitinibo medžiagos sudarė nepakitusi upadacitinibo molekulė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Manitolis
Vyno rūgštis
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172) (tik 15 mg stiprumo)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 45 mg stiprumo)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Pailginto atpalaidavimo tabletės lizdinėse plokštelėse: 2 metai.

Pailginto atpalaidavimo tabletės buteliukuose: 3 metai.

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Pailginto atpalaidavimo tabletės lizdinėse plokštelėse: 2 metai

Pailginto atpalaidavimo tabletės buteliukuose: 3 metai

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje ar buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Polivinilchlorido / polietileno / polichlorotrifluoroetileno – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės pakuotėse po 28 arba 98 pailginto atpalaidavimo tabletes arba sudėtinėse pakuotėse po 84 (3 pakuotės po 28) pailginto atpalaidavimo tabletes.

DTPE buteliukai su sausikliu ir polipropileno dangteliu kartoninėje dėžutėje, kuriuose yra po 30 pailginto atpalaidavimo tablečių

Pakuotės dydis: 1 (30 pailginto atpalaidavimo tablečių) buteliukas arba 3 (90 pailginto atpalaidavimo tablečių) buteliukai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Polivinilchloridas / polietilenas / polichlorotrifluoretilenas – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės pakuotėse, kuriose yra 28 arba 98 pailginto atpalaidavimo tabletės.

DTPE buteliukai su sausikliu ir polipropileno dangteliu kartoninėje dėžutėje, kuriuose yra po 30 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Pakuotės dydis: 1 buteliukas (30 pailginto atpalaidavimo tablečių) arba 3 buteliukai (90 pailginto atpalaidavimo tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Polivinilchloridas / polietilenas / polichlortrifluoretilenas – aliuminio kalendorinės lizdinės plokštelės pakuotėse, kuriose yra 28 pailginto atpalaidavimo tabletės.

DTPE buteliukai, kuriuose yra po 28 pailginto atpalaidavimo tabletes, su sausikliu ir polipropileno dangteliu kartoninėje dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. gruodžio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

ir

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas RINVOQ į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Programos tikslas – padidinti sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų supratimą apie sunkių ir oportunistinių infekcijų, įskaitant TB, juosiančiąją pūslelinę, vaisiaus apsigimimą (nėštumo rizika), didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinį (angl., MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), venų tromboembolijos (VTE) ir piktybinių navikų rizikas, ir kaip tas rizikas valdyti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje bus parduodamas RINVOQ, visi sveikatos priežiūros specialistai, pacientai/ globėjai, kurie, tikėtina, išrašys, išduos arba vartos RINVOQ, turės prieigą prie mokomosios medžiagos arba jiems bus pateikta mokomoji medžiaga:

Gydytojo mokomosios medžiagos sudėtyje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Instrukcija sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento kortelė

Instrukcijoje sveikatos priežiūros specialistams turi būti išvardyti pagrindiniai elementai:

- Bendra įvadinė informacija apie tai, jog sveikatos priežiūros specialistams (SPS) skirtos priemonės sudėtyje yra svarbios informacijos, padėsiančios kalbant su pacientais, kai skiriamas upadacitinibas. Brošiūroje taip pat yra informacija apie žingsnius, kurių reikia imtis, norint sumažinti esminių upadacitinibo saugumo aspektų riziką pacientui.
- Teiginiai apie indikacijas ir dozavimą, pateikti siekiant atkreipti dėmesį, kuriems pacientams upadacitinibą reikia vartoti
- Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams
 - Informacija, pabrėžianti šiems pacientams tenkančią riziką ir būtinybę vartoti 15 mg dozę
- Informacija SPS, kad reikia supažindinti pacientus apie paciento kortelės svarbą
- *Sunkių ir oportunistinių infekcijų, įskaitant TB, rizika*
 - Informacija apie infekcijų riziką gydymo upadacitinibu metu.
 - Informacija apie padidėjusią sunkių infekcijų riziką 65 metų ir vyresniems pacientams.
 - Informacija, kaip sumažinti infekcijų riziką, naudojant specialias kliniškes priemones (kokiais laboratoriniais kriterijais reikia vadovautis, prieš skiriant upadacitinibą; tuberkuliozės (TB) patikra; pacientų imunizacija pagal nacionalines gaires; ir laikinas gydymo upadacitinibu sustabdymas, jei išsivysto infekcija)
 - Informacija, kad reikėtų vengti skiepytis gyvomis vakcinomis (pvz., Zostavax), prieš pradėdant gydymą upadacitinibu ir gydymo upadacitinibu metu.
 - Informacija, supažindinanti pacientus apie infekcijų požymius ir simptomus, kuriuos jie turėtų žinoti, tuo būdu pacientai skubiai galėtų kreiptis medicinos pagalbos.
- *Juosiančiosios pūslelinės rizika*
 - Informacija apie juosiančiosios pūslelinės riziką gydymo upadacitinibu metu.
 - Informacija, supažindinanti pacientus apie infekcijos požymius ir simptomus, kuriuos jie turėtų žinoti, tuo būdu pacientai skubiai galėtų kreiptis medicinos pagalbos.
- *Vaisiaus apsigimimų rizika*
 - Informacija apie upadacitinibo teratogeninį poveikį gyvūnams.
 - Informacija, kaip sumažinti poveikio riziką vaisingoms moterims nėštumo metu, remiasi tolimesniais nurodymais: upadacitinibo vartojimas yra draudžiamas nėštumo metu; vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 4 savaites po paskutinės upadacitinibo dozės; bei patarti pacientėms moterims nedelsiant informuoti jų SPS, jei jos mano, kad gali būti nėščios, arba nėštumas yra patvirtintas.
- *Didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika*
 - Pacientams, kuriems yra didelė didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių

- reiškinį rizika, upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų, pateikiant pacientų, kuriems gali tekti didelę riziką, pavyzdžių.
 - Informacija apie hiperlipidemijos riziką gydymo upadacitinibu metu.
 - Nurodymai apie lipidų kiekio stebėjimą bei padidėjusio lipidų kiekio gydymą, pritaikant klininkines gaires.
- *VTE rizika*
 - Rizikos veiksnių pavyzdžiai, kurie gali sąlygoti pacientui didesnę veninio tromboembolinio reiškinių (VTE) riziką ir todėl reikia būti budriam, vartojant upadacitinibą.
 - Pacientams, kuriems gydymo upadacitinibu metu tenka didelė rizika, šį vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai.
 - Informacija, kad pacientai turi būti periodiškai iš naujo vertinami dėl VTE rizikos pokyčių.
 - Informacija apie poreikį nutraukti gydymą upadacitinibu, įvertinimą ir reikiamą VTE gydymą, jei išsivysto klinikiniai giliųjų venų trombozės ar plaučių embolijos požymiai.
- *Piktybinių navikų rizika*
 - Pacientams, kuriems yra didelė piktybinių navikų rizika, upadacitinibą galima vartoti, tik jei nėra tinkamų gydymo alternatyvų, pateikiant pacientų, kuriems galitekti didelė rizika, pavyzdžių.
 - Priminimas apie būtinybę periodiškai apžiūrėti pacientų odą.
- *Virškinimo trakto perforacija*
 - Pacientams, kuriems yra virškinimo trakto perforacijos rizika, upadacitinibą reikia vartoti atsargiai, pateikiant pavyzdžius, kam gali tekti didelė rizika.
 - Priminimas, kad pacientams, kuriems naujai pasireiškia pilvo simptomai ir požymiai, turi būti nedelsiant įvertinti, siekiant kuo anksčiau nustatyti divertikulitą arba virškinimo trakto perforaciją.

Informacija apie upadacitinibo vartojimą, sergant vidutinio sunkumo ir sunkiu AD

30 mg upadacitinibo dozė, sergant atopiniu dermatitu

- Informacija apie nuo upadacitinibo dozės priklausomą sunkių infekcijų ir juosiančiosios pūslelinės padidėjimą.
- Informacija apie nuo dozės priklausomą NMOV ir piktybinių navikų padidėjimą.
- Informacija apie nuo upadacitinibo dozės priklausomą plazmos lipidų kiekio padidėjimą.
- Informacija, kad 30 mg dozė nerekomenduojama tam tikroms populiacijoms (pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, ir pacientams, vartojantiems stiprius CYP3A4 inhibitorius).
- Informacija, pabrėžianti, kad gydymui turi būti skiriama mažiausia veiksminga upadacitinibo dozė.

Upadacitinibo vartojimas 12 metų ir vyresniems paaugliams

- Priminimas, kad paauglius, atsižvelgiant į vietines rekomendacijas gali reikėti skiepyti gyvomis, susilpnintomis vakcinomis (t. y. vėjaraupių, MMR, BCG). Informacija, kad šios vakcinos nebūtų skiriamos prieš pat gydymą upadacitinibu arba jo metu.
- Informacija, primenanti paaugliams apie galimą nėštumo riziką ir apie tinkamą veiksmingų kontracepcijos priemonių naudojimą.
- Informacija, jei jų paauglei pacientei nebuvo pirmųjų mėnesinių, informuoti paauglę pacientę ar jos globėją, kad praneštų, kai jai atsiras mėnesinės.

Informacija apie upadacitinibo vartojimą vidutiniam arba sunkiam opiniam kolitui (OK) arba Krono ligai (KL) gydyti

- Priminimas peržiūrėti indukcinio ir palaikomojo gydymo dozes gaminio etiketėje.

- Informacija apie nuo upadacitinibo dozės priklausomą sunkių infekcijų ir juosiančiosios pūslelinės padidėjimą.
- Informacija apie nuo dozės priklausomą NMOV ir piktybinių navikų padidėjimą.
- Priminimas apie indukcinio ir palaikomojo gydymo dozę tam tikroms populiacijoms (pacientams, kurie vartoja stiprius CYP3A4 inhibitorius ir kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas).
- Informacija, pabrėžianti, kad palaikomajam gydymui reikia vartoti mažiausią veiksmingą upadacitinibo dozę.

Bus įtraukti nurodymai, kur pranešti apie NRV.

Bus įtraukti nurodymai, kaip rasti elektroninę SPS informaciją, jei taikoma.

Paciento informacinėje medžiagoje turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė
- **Paciento kortelėje** turi būti ši esminė informacija:
 - Upadacitinibą skyrusio gydytojo kontaktinė informacija.
 - Informacija, kad paciento kortelę pacientas turi nešiotis su savimi visą laiką ir parodyti visiems jo sveikata besirūpinantiems SPS (t.y. tiems, kurie neskyrė upadacitinibo, skubios pagalbos skyriaus SPS ir t.t.)
 - Infekcijų požymių / simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, aprašymas, kad galėtų kreiptis pagalbos į savo SPS:
 - Informacija pacientams ir jų SPS apie riziką skiepijantis gyvomis vakcinomis gydymo upadacitinibu metu. Pateikiami gyvų vakcinų pavyzdžiai.
 - Tikslinės rizikos aprašymas pacientams ir jų priežiūra besirūpinantiems SPS, jog reikia stebėti, ar nepasireiškia:
 - Širdies ligos rizika:
 - Širdies ligos požymių / simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, aprašymas, kad pacientas suprastų, kada reikia kreiptis pagalbos į savo SPS.
 - Priminimas apie kontracepcijos taikymą, kad upadacitinibo negalima vartoti nėštumo metu ir apie reikiamybę pranešti SPS, jei vartojant upadacitinibą pacientė tapo nėščia.
 - Giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos požymių ir simptomų, kuriuos pacientas turi žinoti, aprašymas, kad pacientas suprastų, kada reikia kreiptis pagalbos į savo SPS.
 - Priminimas apie vėžio riziką. Kai kalbama apie odos vėžį, priminimas pranešti gydytojui, jei pastebės kokių nors naujų odos darinių.
 - Žarnos prakiurimo rizika – požymių ir simptomų, apie kuriuos pacientas turi žinoti, apibūdinimas, kad pacientas suprastų, kada reikia kreiptis pagalbos į SPS.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Lizdinių plokštelių dėžutė (atskira dėžutė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė sudėtinės pakuotės dėžutė, kurioje yra 84 tabletės (su mėlynuoju rėmeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 84 (3 pakuotės po 28) pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

84 tablečių sudėtinės pakuotės vidinė dėžutė (be mėlynojo rėmelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės
Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė pakuotės dėžutė, kurioje yra 98 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

98 pailginto atpalaidavimo tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Vidinė dėžutė, kurioje yra 49 tabletės (98 tablečių pakuotei)

1. VAISTINIO PREPARATO RINVOQ

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 pailginto atpalaidavimo tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko dėžutė (30 ir 90 tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

rinvoq 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Svarbu atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO RINVOQ IR ADRESAS

AbbVie (logotipas)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Lizdinių plokštelių dėžutė (atskira dėžutė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Bus įtrauktas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė pakuotės dėžutė, kurioje yra 98 tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

98 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Bus įtrauktas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė pakuotės dėžutė, kurioje yra 49 tabletės (98 tablečių pakuotei)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

49 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Bus įtrauktas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko dėžutė (30 ir 90 tablečių pakuotės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Svarbu atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO RINVOQ IR ADRESAS

AbbVie (logotipas)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Lizdinių plokštelių / buteliuko dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 45 mg upadacitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Pridėtas QR kodas

Daugiau informacijos ir pagalbos vartojant RINVOQ rasite www.rinvoq.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rinvoq 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
upadacitinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 45 mg upadacitinibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletės negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti. Nuryti visą tabletę.

Sausiklio nenuryti.

Svarbu atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti sandariai užsuktame gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie (logotipas)

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

upadacitinibas (*upadacitinibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra RINVOQ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant RINVOQ
3. Kaip vartoti RINVOQ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti RINVOQ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra RINVOQ ir kam jis vartojamas

RINVOQ sudėtyje yra veikliosios medžiagos upadacitinibo. Jis priklauso vaistų, vadinamųjų Jano kinazės inhibitorių, grupei. Mažindamas fermento, vadinamo Jano kinaze, aktyvumą organizme, RINVOQ sumažina toliau minimų ligų uždegimą:

- reumatoidinio artrito;
- psoriazinio artrito;
- ašinio spondiloartrito;
 - neradiografinio ašinio spondiloartrito;
 - ankilozinio spondilito (AS, radiografinio ašinio spondiloartrito);
- atopinio dermatito;
- opinio kolito;
- Krono ligos.

Reumatoidinis artritas

RINVOQ vartojamas suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu, gydyti. Reumatoidinis artritas yra liga, sukianti sąnarių uždegimą. Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausiai gali paskirti kitų vaistų, vienas kurių paprastai bus metotreksatas. Jeigu šie vaistai neveiks pakankamai, Jums paskirs RINVOQ, kurį reumatoidiniam artritui gydyti vartosite vieną arba derinyje su metotreksatu.

RINVOQ gali padėti sumažinti sąnarių skausmą, sustingimą ir patinimą, sumažinti nuovargį bei sulėtinti Jūsų sąnarių kremzlių ir kaulo pažeidimus. Šis poveikis gali palengvinti kasdienę veiklą ir

taip pagerinti gyvenimo kokybę.

Psoriazinis artritas

RINVOQ vartojamas suaugusiesiems, sergantiems psoriaziniu artritu, gydyti. Psoriazinis artritas yra liga, sukianti sąnarių uždegimą ir psoriazė. Jeigu sergate aktyviu psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Jeigu šie vaistai neveiks pakankamai, Jums paskirs RINVOQ, kurį psoriaziniam artritui gydyti vartosite vieną arba derinyje su metotreksatu.

RINVOQ gali padėti sumažinti sąnarių ir sąnarių srities skausmą, sustingimą ir patinimą, stuburo skausmą ir sustingimą, psoriazinį odos bėrimą ir nuovargį bei gali sulėtinti Jūsų sąnarių kaulų ir kremzlių pažeidimus. Šis poveikis gali palengvinti kasdienę veiklą ir taip pagerinti gyvenimo kokybę.

Ašinis spondiloartritas (neradiografinis ašinis spondiloartritas ir ankilozinis spondilitas)

RINVOQ vartojamas suaugusiesiems, sergantiems ašiniu spondiloartritu, gydyti. Ašinis spondiloartritas yra liga, pirmiausia sukianti stuburo uždegimą. Jeigu sergate aktyviu ašiniu spondiloartritu, pirmiausia Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Jeigu šie vaistai neveiks pakankamai, Jums paskirs RINVOQ ašiniui spondiloartritui gydyti.

RINVOQ gali padėti sumažinti nugaros skausmą, stuburo sustingimą ir uždegimą. Šis poveikis gali palengvinti kasdienę veiklą ir taip pagerinti gyvenimo kokybę.

Atopinis dermatitas

RINVOQ vartojamas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, dar vadinamu atopine egzema, gydyti. RINVOQ gali būti vartojamas kartu su vaistais nuo egzemos, kuriais tepama oda, arba gali būti vartojamas vienas.

Vartojant RINVOQ, gali pagerėti Jūsų odos būklė, sumažėti niežulys ir paūmėjimo epizodai. RINVOQ gali padėti sumažinti skausmą, nerimą ir depresijos simptomus, kurie gali pasireikšti atopiniu dermatitu sergantiems žmonėms. RINVOQ taip pat gali padėti esant miego sutrikimams ir pagerinti bendrą gyvenimo kokybę.

Opinis kolitas

Opinis kolitas – tai storosios žarnos uždegiminė liga. RINVOQ vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems opiniu kolitu, gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą buvo nepakankamas arba jie ankstesnio gydymo netoleravo.

RINVOQ gali padėti sumažinti ligos požymius ir simptomus, įskaitant kraujingas išmatas, pilvo skausmą ir poreikį skubėti į tualetą bei tuštinimosi dažnį. Dėl tokio poveikio gali būti lengviau užsiimti įprasta kasdiene veikla ir gali sumažėti nuovargis.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė liga, kuri gali apimti bet kurią virškinimo trakto dalį, bet dažniausiai veikia žarnyną. RINVOQ vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems Krono liga, gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą buvo nepakankamas arba jie ankstesnio gydymo netoleravo.

RINVOQ gali padėti sumažinti ligos požymius ir simptomus, įskaitant poreikį skubėti į tualetą bei tuštinimosi dažnį, pilvo skausmą ir žarnyno gleivinės uždegimą. Dėl tokio poveikio gali būti lengviau užsiimti įprasta kasdiene veikla ir gali sumažėti nuovargis.

2. Kas žinotina prieš vartojant RINVOQ

RINVOQ vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija upadacitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)
- jeigu Jums yra sunki infekcija (pvz., pneumonija ar bakterinė odos liga)

- jeigu Jums yra aktyvi tuberkuliozė (TB)
- jeigu Jums yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas
- jeigu esate nėščia (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti RINVOQ ar vartojimo metu, jei:

- Jums yra infekcija arba dažnai sergate infekcijomis. Pasakykite gydytojui, jei atsiranda simptomų, pvz., karščiavimas, žaizdos, didesnis nei įprastinis nuovargis arba dantų ligos, nes tai gali būti infekcijos požymiai. RINVOQ gali sumažinti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis ir esamą infekciją gali pasunkinti arba padidinti galimybę užsikrėsti nauja infekcija. Jei sergate cukriniu diabetu arba esate 65 metų ar vyresnis, Jums gali būti didesnė tikimybė susirgti infekcijomis;
- Jums yra buvusi tuberkuliozė arba turėjote artimą kontaktą su sergančiuoju tuberkulioze. Prieš pradėdami gydymą RINVOQ ir pakartotinai gydymo metu Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate tuberkulioze;
- Jums yra buvusi *herpes zoster* (juosiančioji pūslelinė), nes vartojant RINVOQ, infekcija gali atsinaujinti. Pasakykite gydytojui, jei Jums atsirado skausmingas odos išbėrimas su pūslelėmis, nes tai gali būti juosiančiosios pūslelinės požymiai;
- esate sirgęs hepatitu B ar C;
- neseniai skiepijotės ar ketinate skiepytis – vartojant RINVOQ nerekomenduojama skiepytis gyvomis vakcinomis;
- sergate arba anksčiau sirgote vėžiu, rūkote arba anksčiau rūkėte – gydytojas su Jumis aptars, ar RINVOQ Jums tinka;
- pacientams, vartojantiems RINVOQ, buvo pastebėtas nemelanominis odos vėžys. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti reguliarią odos patikrą Jums vartojant RINVOQ. Jeigu gydymo metu ar po jo atsiranda naujų odos pažeidimų ar pakinta jau esamų išvaizda, pasakykite savo gydytojui;
- Jums yra ar anksčiau yra buvę širdies problemų – gydytojas su Jumis aptars, ar RINVOQ Jums tinka;
- yra sutrikusi kepenų veikla;
- anksčiau buvo atsiradę kraujo krešulių Jūsų kojų venose (giliųjų venų trombozė) ar plaučiuose (plaučių embolija) arba yra padidėjusi tokių kraujo krešulių atsiradimo rizika (pvz., jeigu neseniai buvo atlikta didelės apimties chirurginė operacija, vartojate hormoninius kontraceptikus / pakaitinę hormonų terapiją, jei Jums ar Jūsų artimiems giminaičiams nustatytas kraujo krešėjimo sutrikimas). Gydytojas su Jumis aptars, ar RINVOQ Jums tinka. Pasakykite savo gydytojui, jeigu staiga pasireiškia dusulys ar kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės arba viršutinės nugaros dalies skausmas, kojos ar rankos patinimas, kojos skausmas ar jautrumas, kojos ar rankos paraudimas ar spalvos pakitimas, nes tai gali būti kraujo krešulių susiformavimo venose požymiai;
- turite inkstų problemų;
- Jums yra nepaaiškinamas pilvo skausmas, yra arba yra buvęs divertikulitas (skausmingas mažų Jūsų žarnyno gleivinėje esančių kišenėlių uždegimas), arba opos skrandyje ar žarnyne arba vartojate nesteroidinius vaistus nuo uždegimo.

Nedelsiant praneškite gydytojui, jei pastebite bet kokį toliau pateiktą sunkų šalutinį poveikį:

- Tokius simptomus kaip išbėrimas (dilgėlinė), kvėpavimo sutrikimas arba lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, nes Jums gali būti alerginė reakcija. Kai kuriems RINVOQ vartojusiems žmonėms pasireiškė sunkių alerginių reakcijų. Jei gydymo RINVOQ metu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nutraukite RINVOQ vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos;
- smarkus pilvo skausmas, ypač pasireiškiantis kartu su karščiavimu, pykinimu ir vėmimu.

Kraujo tyrimai

Prieš pradėdami gydymą RINVOQ ar gydymo metu, Jums teks atlikti kraujo tyrimus sumažėjusiam raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ar sumažėjusiam baltųjų kraujo ląstelių (neutropenija ar limfopenija) kiekiams nustatyti, padidėjusiai riebalų (cholesterolio) koncentracijai kraujyje arba suaktyvėjusiems kepenų fermentams nustatyti, kad būtų galima patikrinti, jog gydymas RINVOQ

nesukels problemų.

Senyviems pacientams

Dažniau infekcija pasireiškia 65 metų ir vyresniems pacientams. Praneškite gydytojui, kai tik pastebėsite bet kokius infekcijos požymius ar simptomus.

65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti infekcijų, širdies problemų (įskaitant miokardo infarktą) ir kai kurių vėžio rūšių rizika. Gydytojas su Jumis aptars, ar RINVOQ Jums tinka.

Vaikams ir paaugliams

RINVOQ nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams arba mažiau kaip 30 kg sveriantiems paaugliams, sergantiems atopiniu dermatitu. Taip yra dėl to, kad su šiais pacientais nebuvo atlikta tyrimų.

RINVOQ nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ašiniu spondiloartritu (neradiografiniu ašiniu spondiloartritu ir ankiloziniu spondilitu), opiniu kolitu arba Krono liga, nes jo vartojimas šios amžiaus grupės pacientams tirtas nebuvo.

Kiti vaistai ir RINVOQ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali sumažinti RINVOQ poveikį arba padidinti šalutinio poveikio pasireiškimo riziką. Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kuriuos iš išvardytų vaistų:

- vaistų grybelinėms infekcijoms gydyti (tokių, kaip itrakonazolas, pozakonazolas ar vorikonazolas);
- vaistų bakterinėms infekcijoms gydyti (tokių, kaip klaritromicinas);
- vaistų Kušingo (*Cushing*) sindromui gydyti (tokių, kaip ketokonazolas);
- vaistų tuberkuliozei gydyti (tokių, kaip rifampicinas);
- vaistų traukuliams ar priepuoliams gydyti (tokių, kaip fenitoinas);
- vaistų, veikiančių Jūsų imuninę sistemą (tokių, kaip azatioprinas, 6-merkaptopurinas, ciklosporinas ir takrolimuzas);
- vaistų, kurie gali padidinti virškinimo trakto perforacijos arba divertikulito riziką, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (paprastai vartojami skausmingoms ir [arba] uždegiminėms raumenų ar sąnarių ligoms gydyti) ir (arba) opioidai (vartojami stipriam skausmui malšinti), ir (arba) kortikosteroidai (paprastai vartojami uždegiminėms ligoms gydyti);
- vaistų cukriniam diabetui gydyti arba jeigu sergate cukriniu diabetu. Gydytojas gali nuspręsti, ar vartojant upadacitinibą Jums reikia mažiau vaistų nuo cukrinio diabeto.

Jei vartojate kurį nors iš aukščiau išvardytų vaistų arba nesate tikri, prieš vartodami RINVOQ pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Nėštumas

RINVOQ negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote kūdikį ar planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Negalima RINVOQ vartoti žindymo metu, nes nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas turi nuspręsti, ar Jūs žindysite, ar vartosite RINVOQ. Jūs negalite daryti abiejų.

Kontracepcija

Jei esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotumėte gydymo RINVOQ metu ir bent 4 savaites po paskutiniosios RINVOQ dozės. Jeigu minėtu laikotarpiu pastojote, turite nedelsiant pasakyti gydytojui.

Jei vartojant RINVOQ Jūsų vaikui prasidėjo pirmosios mėnesinės, turite apie tai informuoti gydytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

RINVOQ neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti RINVOQ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Jeį sergate reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ar ašiniu spondiloartritu (neradiografiniu ašiniu spondiloartritu ir ankiloziniu spondilitu)

Rekomenduojama dozė yra viena 15 mg tabletė kartą per parą.

Jeį sergate atopiniu dermatitu

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 15 mg arba 30 mg, kaip nurodė gydytojas, po vieną tabletę vieną kartą per parą. Gydytojas gali padidinti arba sumažinti dozę, atsižvelgdamas į tai, kaip gerai vaistas veikia.

Senyviems pacientams

Jeį esate 65 metų ar vyresnis, rekomenduojama dozė yra 15 mg kartą per parą.

Paaugliams (12–17 metų), sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg

Rekomenduojama dozė yra viena 15 mg tabletė kartą per parą.

Jeį sergate opinu kolitu

Rekomenduojama dozė yra viena 45 mg tabletė kartą per parą 8 savaites. Gydytojas gali nuspręsti pradinį gydymą 45 mg doze pratęsti dar 8 savaitėms (iš viso 16 savaitių). Po to bus skiriama viena 15 mg arba 30 mg tabletė kartą per parą ilgalaikiam gydymui. Gydytojas gali padidinti arba sumažinti dozę atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas į šį vaistą reaguoja.

Senyviems pacientams

Jeį esate 65 metų ar vyresnis, ilgalaikiam gydymui rekomenduojama dozė yra 15 mg kartą per parą.

Jeįgu Jums yra inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali dozę sumažinti.

Jeįgu sergate Krono liga

Rekomenduojama dozė yra viena 45 mg tabletė kartą per parą, vartojama 12 savaitių. Po to bus skiriama viena 15 mg arba viena 30 mg tabletė kartą per parą ilgalaikiam gydymui. Gydytojas gali padidinti arba sumažinti dozę, atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas į šį vaistą reaguoja.

Senyviems pacientams

Jeį esate 65 metų ar vyresnis, ilgalaikiam gydymui rekomenduojama dozė yra 15 mg kartą per parą.

Jeįgu Jums yra inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali dozę sumažinti.

Kaip vartoti

- Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu. Prieš nurydami, tablečių nedalinkite, nesmulkinkite, nekramtykite ar nelaužykite, nes dėl to gali pakisti patenkančio į Jūsų organizmą vaisto kiekis.
- Kad būtų lengviau prisiminti išgerti RINVOQ, jį vartokite kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.
- Tabletes galima gerti su maistu ar be jo.
- **Nenurykite sausiklio.**
- Kol vartojate (arba esate gydomi) RINVOQ, venkite maisto ar gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes jie Jūsų organizme gali padidinti vaisto kiekį, todėl gali būti didesnė šalutinio poveikio tikimybė.

Ką daryti pavartojus per didelę RINVOQ dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau RINVOQ nei turėjote, kreipkitės į savo gydytoją. Jums gali pasireikšti kai kuris 4 skyriuje aprašytas nepageidaujamas poveikis.

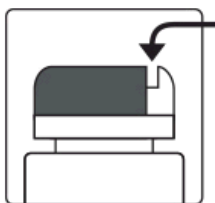
Pamiršus pavartoti RINVOQ

- Jeigu praleidote dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.
- Jeigu užmiršote išgerti dozę visą dieną, užmirštąją dozę paprasčiausiai praleiskite, kitą dozę išgerkite reikiamu laiku kitą dieną.
- Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą tabletę.

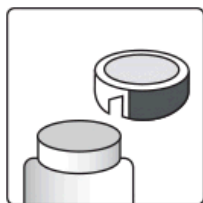
Nustojus vartoti RINVOQ

Nenutraukite RINVOQ vartojimo, nebent taip liepė gydytojas.

Kaip atidaryti buteliuką



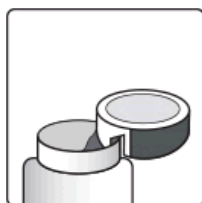
Įrankis plėvelei perpjauti – ant buteliuko dangtelio



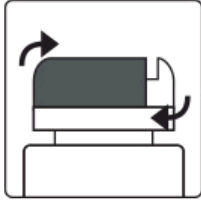
1. Kaip pradurti plėvelę

1a. Nuo buteliuko nuimkite dangtelį spausdami dangtelį žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę.

1b. Apverskite dangtelį ir pridėkite pjovimo įrankį prie buteliuką dengiančios plėvelės krašto.



2. Paspauskite žemyn, kad plėvelėje pasidarytų skylė, ir pjaukite toliau tempdami pjovimo įrankį palei plėvelės kraštą.



3. Išėmę tabletę uždėkite dangtelį ir užsukite buteliuką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

RINVOQ, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju arba nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia bet kokie požymiai, tokie, kaip:

- Infekcinė liga – juosiančioji pūslelinė ar skausmingas išbėrimas su pūslelėmis (*herpes zoster*) – dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- plaučių infekcija (plaučių uždegimas), kuri gali sukelti dusulį, karščiavimą ir kosulį atkosint gleivių – dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- kraujo infekcija (sepsis) – nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- alerginė reakcija (spaudimas krūtinėje, švokštimas, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, dilgėlinė) – nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis

Pasitarkite su gydytoju, jei pastebite toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- gerklės ir nosies infekcijos
- aknė

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nemelanominis odos vėžys
- kosulys
- karščiavimas
- paprastoji pūslelinė (*herpes simplex*)
- blogumo pojūtis skrandyje (pykinimas)
- fermento, vadinamo kreatinkinaze, kiekio padidėjimas, išmatuotas atliekant kraujo tyrimą
- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, išmatuotas atliekant kraujo tyrimą
- padidėjęs cholesterolio kiekis (riebalų kraujyje rūšis), išmatuotas atliekant kraujo tyrimą
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, kurį rodo atliktas kraujo tyrimas (kepenų veiklos sutrikimo požymis)
- kūno masės padidėjimas
- plaukų folikulų uždegimas (patinimas)
- gripas (influenza)
- anemija
- pilvo skausmas
- nuovargis (neįprastas nuovargio ir silpnumo pojūtis)
- galvos skausmas
- dilgėlinė (urtikarija)
- šlapimo takų infekcija
- išbėrimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- burnos pienligė (balti plotai burnoje)
- padidėjęs trigliceridų kiekis (riebalų kraujyje rūšis), išmatuotas atliekant kraujo tyrimą
- divertikulitas (skausmingas mažų Jūsų žarnyno gleivinėje esančių kišenėlių uždegimas)
- virškinimo trakto perforacija (žarnos prakiurimas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti RINVOQ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje **ar sandariai užsuktame buteliuke**, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

RINVOQ sudėtis

Veiklioji medžiaga yra upadacitinibas.

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

- Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 15 mg upadacitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, vyno rūgštis, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
 - Plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

- Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 30 mg upadacitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, vyno rūgštis, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
 - Plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172).

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

- Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra upadacitinibo hemihidrato, atitinkančio 45 mg

- upadacitinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, vyno rūgštis, hipromeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.
 - Plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

RINVOQ išvaizda ir kiekis pakuotėje

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

RINVOQ 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra violetinės, pailgos, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a15“.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis ar buteliukais.

RINVOQ tiekiamas pakuotėmis po 28 arba 98 pailginto atpalaidavimo tabletes ir sudėtinėmis 84 tablečių pakuotėmis, sudarytomis iš 3 dėžučių, kurių kiekvienoje yra po 28 pailginto atpalaidavimo tabletes.

Kiekvienoje kalendorinėje lizdinėje plokštelėje yra 7 tabletės.

RINVOQ taip pat tiekiamas buteliukuose su sausikliu, kuriuose yra 30 pailginto atpalaidavimo tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas (30 tablečių pakuotė) arba 3 buteliukai (90 tablečių pakuotė).

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

RINVOQ 30 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra raudonos, pailgos, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a30“.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis ar buteliukais.

RINVOQ tiekiamas pakuotėmis po 28 arba 98 pailginto atpalaidavimo tabletes.

Kiekvienoje kalendorinėje lizdinėje plokštelėje yra 7 tabletės.

RINVOQ taip pat tiekiamas buteliukuose su sausikliu, kuriuose yra 30 pailginto atpalaidavimo tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas (30 tablečių pakuotė) arba 3 buteliukai (90 tablečių pakuotė).

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

RINVOQ 45 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra geltonos arba margai geltonos, pailgos, abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „a45“.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis ar buteliukais.

RINVOQ tiekiamas pakuotėmis po 28 pailginto atpalaidavimo tabletes.

Kiekvienoje kalendorinėje lizdinėje plokštelėje yra 7 tabletės.

RINVOQ taip pat tiekiamas buteliukuose su sausikliu, kuriuose yra 28 pailginto atpalaidavimo tabletes. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Išsamią ir atnaujintą šio produkto informaciją galima taip pat rasti išmaniuoju telefonu nuskenavus toliau esantį QR kodą arba QR kodą, esantį ant išorinės dėžutės. Ta pati informacija pateikiama paspaudus toliau pateiktą nuorodą: www.rinvoq.eu.

Bus pridėtas QR kodas

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <įgarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* upadacitinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros, spontaninių pranešimų, duomenis apie hipoglikemiją pacientams, gydytiems nuo cukrinio diabeto, įskaitant atskirais atvejais nustatytą laiko atžvilgiu glaudų ryšį su vaistu, šio reiškinių išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir atvejus, kai gydymas antidiabetiniais vaistais buvo nutrauktas arba buvo sumažinta jų dozė, ir atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą bei galimą klasės poveikį, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp upadacitinibo vartojimo ir hipoglikemijos pacientams, gydytiems nuo cukrinio diabeto, yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra upadacitinibo, informacinius dokumentus būtina atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir rekomendacijos motyvams.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl upadacitinibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra upadacitinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.