

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RINVOQ 15 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet, 15 mg upadasitinibe eşdeğer 15,4 mg upadasitinib hemihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı tablet

Bir tarafında 'a15' baskısı olan, mor renkli, 14 x 8 mm, oblong, bikonveks uzatılmış salımlı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RINVOQ, bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli cevap alınmayan veya DMARD intoleransı olan, orta veya şiddetli aktif romatoid artritli erişkin hastalarda endikedir. RINVOQ metotreksat ile kombine veya monoterapi olarak kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Upadasitinib tedavisi, romatoid artrit tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen upadasitinib dozu günde bir kez 15 mg'dır.

Mutlak lenfosit sayısı (ALC) < 500 hücre/mm³, mutlak nötrofil sayısı (ANC) < 1.000 hücre/mm³ veya hemoglobin (Hb) seviyesi < 8 g/dL olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Dozun kesilmesi

Hastada ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tedavi kesilmelidir.

Laboratuvar anormalliklerinin tedavisi için Tablo 1’de aıklanđıđı şekilde doz kesintisi gerekebilir.

Tablo 1: Laboratuvar ölçümleri ve izleme yönlendirmesi

Laboratuvar ölçümü	Aksiyon	İzleme yönlendirmesi
Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC)	ANC < 1.000 hücre/mm ³ ise tedavi kesilmelidir ve ANC bu değerin üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir.	Başlangıçta değeriendirilir, daha sonra ise rutin hasta yönetimi doğrultusunda devam edilir.
Mutlak Lenfosit Sayısı (ALC)	ALC < 500 hücre/mm ³ ise tedavi kesilmelidir ve ALC bu değerin üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir.	
Hemogloblin (Hb)	Hb < 8 g/dL ise tedavi kesilmelidir ve Hb bu değerin üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir.	
Karaciğer transaminazları	İlacı bağlı karaciğer hasarı şüphesi varsa, tedavi geçici olarak kesilmelidir.	
Lipidler	Hastalar, uluslararası klinik hiperlipidemi kılavuzları doğrultusunda tedavi edilmelidir	Tedavi başlangıcından 12 hafta sonra, daha sonra ise uluslararası klinik hiperlipidemi kılavuzlarına uygun olarak

Uygulama şekli:

RINVOQ, yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak günde bir kez oral olarak alınmalıdır ve günün herhangi bir saatinde alınabilir. Tabletler bütünü olarak yutulmalıdır. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda upadastinib kullanıma ilişkin veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2). Upadastinib, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda upadastinib kullanımı araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child Pugh A) veya orta derece (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda upadastinib kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda RINVOQ'un güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
 - Aktif tüberküloz (TB) veya aktif ciddi enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)
 - Şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2)
 - Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İmmünoşüpresif tıbbi ürünler**

Azatioprin, siklosporin, takrolimus ve biyolojik DMARD'lar veya diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi diğer potent immünoşüpresanlar ile kombinasyon, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve ilave bir immünoşüpresyon riski dışlandığından dolayı önerilmemektedir.

Ciddi enfeksiyonlar

Upadastinib tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen ölümcül olan enfeksiyonlar bildirilmiştir. Upadastinib ile en sık bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni ve selülit idi (bkz. Bölüm 4.8). Upadastinib alan hastalarda bakteriyel menenjit vakaları bildirilmiştir. Upadastinib ile fırsatçı enfeksiyonlar arasında tüberküloz, multidermatomal herpes zoster, oral/özofageal kandidiyaz ve kriptokokoz bildirilmiştir.

Lokalize enfeksiyonlar dahil olmak üzere aktif, ciddi bir enfeksiyonu olan hastalarda upadastinib tedavisi başlatılmamalıdır.

Aşağıdaki hastalarda upadastinib başlatılmadan önce tedavinin risk ve faydaları gözden geçirilmelidir:

- Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan,
- Tüberküloza maruz kalan,
- Ciddi veya fırsatçı bir enfeksiyon öyküsü olan,
- Endemik tüberküloz veya endemik mikoz bölgelerinde yaşayan veya seyahat eden; veya
- Enfeksiyona yatkın hale getirebilecek altta yatan hastalıkları olan

Upadastinib tedavisi sırasında ve sonrasında enfeksiyon belirti ve semptomlarının gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir. Bir hastada ciddi veya fırsatçı bir enfeksiyon

gelişirse, upadasitinib tedavisi kesilmelidir. Upadasitinib tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon geliştiren bir hasta, immun yetmezliği olan bir hastaya yönelik uygun, hızlı ve eksiksiz tanı testine tabi tutulmalıdır; uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmalı, hasta yakından izlenmeli ve hasta antimikrobiyal tedaviye yanıt vermiyorsa upadasitinib tedavisi kesilmelidir. Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra upadasitinib tedavisine devam edilebilir.

65 yaş ve üstü olan yaşlılarda enfeksiyon insidansının daha yüksek olması nedeniyle, bu popülasyonun tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Tüberküloz

Hastalar, upadasitinib tedavisine başlamadan önce tüberküloz (TB) için taranmalıdır. Aktif TB'si olan hastalara upadasitinib verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Önceden tedavi edilmemiş, latent TB hastalarında ya da TB enfeksiyonu için risk faktörüne sahip olan hastalarda upadasitinibe başlanmadan önce anti-TB tedavisi düşünülmelidir.

TB tedavisinde uzman bir hekime danışılması, her bir hasta için anti-TB tedavisine başlanmasının uygun olup olmadığına karar vermekte yardımcı olması için önerilmektedir.

Hastalar, tedaviye başlamadan önce latent TB enfeksiyonu için negatif test sonucu olan hastalar da dahil olmak üzere, TB belirtileri ve semptomlarının gelişimi için izlenmelidir.

Viral reaktivasyon

Klinik çalışmalarda herpes virüs reaktivasyonu (örn., herpes zoster) olguları dahil olmak üzere viral reaktivasyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bir hasta herpes zoster geliştirse, epizod düzelinceye kadar upadasitinib tedavisinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Upadasitinib tedavisi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında viral hepatit için tarama ve reaktivasyon için izlem yapılmalıdır. Hepatit C antikoru ve hepatit C virüs RNA'sı yönünden pozitif olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Hepatit B yüzey antijeni veya hepatit B virüsü DNA'sı yönünden pozitif olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Upadasitinib alırken hepatit B virüsü DNA'sı tespit edilirse, bir karaciğer uzmanına danışılmalıdır.

Aşılama

Upadasitinib alan hastalarda canlı veya inaktif aşılarla aşılama yanıt konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır. Upadasitinib tedavisi sırasında veya tedavinin hemen öncesinde canlı, atenüe aşıların kullanılması önerilmemektedir. Upadasitinib başlatılmadan önce, mevcut immünizasyon kılavuzlarıyla uyumlu olarak profilaktik zoster aşıları da dahil olmak üzere tüm immünizasyonlarla ilgili son gelişmelerin hastalara anlatılması önerilmektedir.

Malignite

Romatoid artritli hastalarda lenfoma dahil olmak üzere malignite riski artmaktadır. İmmunomodülatör tıbbi ürünler, lenfoma dahil olmak üzere malignite riskini arttırabilir. Klinik veriler şu an için sınırlıdır ve uzun süreli çalışmalar devam etmektedir.

Upadasitinib ile ilgili klinik çalışmalarda maligniteler gözlenmiştir. Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş melanom dışı cilt kanseri (NMSC) dışında bilinen başka bir maligniteye sahip hastalarda tedaviye başlamadan önce veya bir malignite geliştirmiş hastalarda upadasitinib

tedavisine devam etmeye karar verildiğinde upadasitinib tedavisinin risk ve fayda durumları değerlendirilmelidir.

Melanom dışı cilt kanseri

Upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC'ler bildirilmiştir. Cilt kanseriyle ilgili risk altında olan hastalar için düzenli cilt muayenesi önerilmektedir.

Hematolojik anormallikler

Klinik çalışmalarda hastaların $\leq 1\%$ 'inde; Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC) $< 1 \times 10^9$ hücre/L, Mutlak Lenfosit Sayısı (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ hücre/L ve hemoglobin < 8 g/dL olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Rutin hasta yönetimi sırasında ANC $< 1 \times 10^9$ hücre/L, ALC $< 0,5 \times 10^9$ hücre/L veya hemoglobin < 8 g/dL düzeyi gözlenen hastalarda tedavi başlatılmamalı veya tedavi geçici olarak durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kardiyovasküler risk

Romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler bozukluk riskinde artış söz konusudur. Risk faktörlerini (örn., hipertansiyon, hiperlipidemi) taşıyan ve upadasitinib tedavisi uygulanan hastalar, normal standart tedavi kapsamında yönetilmelidir.

Lipidler

Upadasitinib tedavisi; total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol de dahil olmak üzere lipid parametrelerindeki artışlarla ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Kanıtlar sınırlı olsa da, LDL kolesterol düzeylerindeki yükselmeler, statin tedavisine yanıt olarak tedavi öncesi seviyelere inmiştir. Bu lipid parametre yüksekliklerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir (izleme yönlendirmesi için bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer transaminaz yükselmeleri

Upadasitinib ile tedavi, plaseboya kıyasla karaciğer enzimi yükselmesinin artan indisansı ile ilişkilendirilmiştir.

Başlangıçta ve sonrasında rutin hasta tedavisine göre değerlendirilmelidir. İlaça bağlı olası karaciğer hasarı vakalarını tanımlamak için karaciğer enzim yükselmesinin nedeninin derhal araştırılması önerilmektedir.

Rutin hasta tedavisi sırasında ALT veya AST'de artış gözlemlenirse ve ilaca bağlı karaciğer hasarından şüphe edilirse, bu tanı dışlanıncaya kadar upadasitinib tedavisi kesilmelidir.

Venöz tromboembolizm

Upadasitinib de dahil olmak üzere JAK inhibitörleri kullanan hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) vakaları bildirilmiştir. Upadasitinib, DVT/PE riski yüksek olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastanın DVT/PE riski belirlenirken göz önünde bulundurulması gereken risk faktörleri; ileri yaş, obezite, tıbbi öyküde DVT/PE varlığı, hastalara majör cerrahi girişim uygulanmış olması ve uzun süreli immobilizasyonu içermektedir. DVT/PE klinik özelliklerinin ortaya çıkması durumunda, upadasitinib tedavisi durdurulmalı, hastalar derhal değerlendirilmeli ve ardından uygun şekilde tedavi edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin upadasitinib farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

Upadasitinib, temel olarak CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir. Bu nedenle, upadasitinib plazma maruziyetleri, CYP3A4'ü güçlü bir şekilde inhibe eden veya indükleyen tıbbi ürünlerden etkilenebilir.

CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanım

Upadasitinib maruziyeti, güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol ve klaritromisin gibi) birlikte uygulandığında artar. Bir klinik çalışmada, upadasitinibin ketokonazolla birlikte uygulanması, upadasitinib için C_{maks} ve EAA (eğri altındaki alan) düzeylerinde sırasıyla %70 ve %75 artışa neden olmuştur. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kronik tedavi uygulanan hastalarda upadasitinib dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli olarak kullanıldığında güçlü CYP3A4 inhibitör tedavilerine alternatif düşünülmelidir.

CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanım

Upadasitinib maruziyeti, upadasitinibin terapötik etkisinin azalmasına yol açabilecek güçlü CYP3A4 indükleyicileri (rifampin ve fenitoin gibi) ile birlikte uygulandığında azalır. Bir klinik çalışmada, çoklu rifampisin (güçlü CYP3A indükleyicisi) dozlarının uygulanmasından sonra, birlikte upadasitinib uygulanması, upadasitinib için belirlenen C_{maks} ve EAA düzeylerinde sırasıyla yaklaşık %50 ve %60 düşüşe neden olmuştur. Hastalar, upadasitinib güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulandığında, hastalık aktivitesindeki değişiklikler açısından izlenmelidir.

Metotreksat ve pH modifiye edici tıbbi ürünlerin (örn., antasitler veya proton pompası inhibitörleri) upadasitinib plazma maruziyetleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Upadasitinibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

Sağlıklı bireylere günde bir kez uygulanan upadasitinib 30 mg çoklu dozunun (önerilen upadasitinib dozunun iki katı), midazolam (CYP3A hassas ilaç substratı) plazma maruziyetleri üzerinde sınırlı bir etki göstermiştir (midazolam EAA ve C_{maks} 'ta %26 azalma) ve bu, günde bir kez verilen 30 mg upadasitinibin CYP3A üzerinde zayıf bir indüksiyon etkisinin olabileceğini göstermektedir. Bir klinik çalışmada rosuvastatin ve atorvastatinin EAA değerleri sırasıyla %33 ve %23 azalmıştır ve sağlıklı bireylere günde bir kez uygulanan çoklu upadasitinib 30 mg dozlarını takiben rosuvastatinin C_{maks} düzeyi %23 azalmıştır. Upadasitinib, atorvastatinin C_{maks} düzeyi ya da orto-hidroksi atorvastatinin (atorvastatin için majör aktif metabolit) plazma maruziyeti üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Upadasitinib ile birlikte kullanıldığında CYP3A substratları için ya da rosuvastatin veya atorvastatin için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Upadasitinibin; etinilestradiol, levonorgestrel, metotreksat ya da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 aracılığıyla metabolizma için substrat olan tıbbi ürünlerin plazma maruziyetleri üzerinde anlamlı herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlara, tedavi sırasında ve upadasitinibin son dozunu takip eden 4 hafta boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanılması gerektiği tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Upadasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir ya da sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Upadasitinib, sıçanlarda ve tavşanlarda *in utero* olarak maruz kalınıldığında, sıçan fetuslarının kemiklerinde ve tavşan fetuslarının kalbindeki etkilerle teratojenik olmuştur. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik sırasında upadasitinib kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Upadasitinib tedavisi uygulanan bir hastanın gebe kalması durumunda, ebeveynler fetusun maruz kalabileceği potansiyel risk hakkında bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Upadasitinib/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler upadasitinibin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Yenidoğanlar/infantlar için risk göz ardı edilemez.

Emzirme döneminde upadasitinib kullanılmamalıdır. Çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilmesi veya upadasitinib tedavisinin kesilmesi yönünde karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Upadasitinibin insan doğurganlığı üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmaları fertilite ile ilgili etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Upadasitinibin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler); üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, mide bulantısı, kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı ve öksürüktür. En yaygın ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonları içermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablosal özeti

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, ruhsatlandırma ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen deneyime dayanmaktadır. Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı şu düzen kullanılarak tanımlanmaktadır: Çok yaygın: ($\geq 1/10$); yaygın: ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan: ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek: ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek: ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırmasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Tablo 2: Advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonları (URTI) ^a	Bronşit ^b Herpes zoster Herpes simpleks ^c	Pnömoni Oral kandidiyaz
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperkolesterolemi	Hipertrigliseridemi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük	
Gastrointestinal hastalıklar		Mide bulantısı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Akne	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yüksek ateş	
Araştırmalar		Kan CPK artması ALT yükselmesi AST yükselmesi Kilo artışı	

^a Üst solunum yolu enfeksiyonu, akut sinüzit, larenjit, nazofarenjit, orofaringeal ağrı, farenjit, faringotonsillit, rinit, sinüzit, tonsillit ve viral üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.
^b Bronşit, viral bronşit, bakteriyel bronşit ve trakeobronşiti içerir.
^c Herpes simpleks ve oral herpesi içerir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 12/14 hafta boyunca enfeksiyon sıklığı, plasebo grubunda %20,9 iken upadasitinib 15 mg grubunda %27,4 idi. Metotreksat (MTX) kontrollü çalışmalarda, 12/14 hafta boyunca enfeksiyon sıklığı MTX grubunda %24, upadasitinib 15 mg monoterapi grubunda ise %19,5 idi. Beş Faz 3 klinik çalışmanın tamamında (2.630 hasta) upadasitinib 15 mg grubu için uzun süreli genel enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 93,7 olaydır.

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 12/14 hafta boyunca ciddi enfeksiyon sıklığı plasebo grubunda %0,6 iken upadasitinib 15 mg grubunda %1,2 idi. MTX kontrollü çalışmalarda, 12/14 hafta boyunca ciddi enfeksiyon sıklığı MTX grubunda %0,4, upadasitinib 15 mg monoterapi grubunda ise %0,6 idi. Beş Faz 3 klinik çalışmanın tamamında upadasitinib 15 mg grubu için uzun süreli genel ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 3,8 olay olmuştur. En yaygın ciddi enfeksiyon pnömoni idi. Ciddi enfeksiyonların oranı uzun süreli maruz kalma ile sabit kalmıştır.

Sınırlı veri olmasına rağmen, 75 yaş ve üstü hastalarda daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon görülmüştür.

Plaseboya kıyasla upadasitinib ile bildirilen enfeksiyon advers reaksiyonlarının sıklığı aşağıda belirtilmiştir: URTI (%13,5 - %9,5), pnömoni (%0,5 - %0,3), herpes zoster (%0,7 - %0,2), herpes simpleks (%0,8 - %0,5) ve oral kandidiyazis (%0,4 - <%0,1). Herpes zoster olaylarının çoğu tek bir dermatom içermiştir ve ciddi olarak değerlendirilmemiştir.

Fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz hariç)

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 12/14 hafta boyunca fırsatçı enfeksiyonların sıklığı, plasebo grubunda %0,3 iken upadasitinib 15 mg grubunda %0,5 idi. MTX kontrollü çalışmalarda, upadasitinib 15 mg monoterapi grubunda 12/14 hafta boyunca fırsatçı enfeksiyon görülmedi ve MTX grubunda ise %0,2 oranında görülmüştür. Beş Faz 3 klinik çalışmanın tamamında upadasitinib 15 mg grubu için uzun süreli genel fırsatçı enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 0,6 olaydır.

Karaciğer transaminaz yükselmeleri

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü çalışmalarda, 12/14 haftaya kadar en az bir ölçümde alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) yükselmelerinin ≥ 3 x normal üst sınırı (ULN), sırasıyla plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,5 ve %0,7'sinde gözlemlenirken, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastaların %2,1 ve %1,5'inde gözlemlenmiştir. Hepatik transaminaz yükselme vakalarının çoğu asemptomatik ve geçicidir.

MTX kontrollü çalışmalarda, 12/14 haftaya kadar en az bir ölçümde ALT ve AST yükselmeleri ≥ 3 x ULN, sırasıyla MTX ile tedavi edilen hastaların %1,9 ve %0,9'unda, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastaların %0,8 ve %0,4'ünde gözlemlenmiştir.

ALT/AST'de yükselme paterni ve insidansı, uzun süreli uzatma çalışmaları da dahil olmak üzere zaman içerisinde sabit kalmıştır.

Lipid yükselmeleri

Upadasitinib 15 mg tedavisi; total kolesterol, trigliseritler, LDL kolesterol ve HDL kolesterol dahil olmak üzere lipid parametrelerinde doz-orantılı artışlarla ilişkilendirilmiştir. LDL/HDL oranında herhangi bir değişiklik yoktu. Yükselmeler tedavinin 2. haftası ila 4. haftası arasında gözlemlenmiştir ve uzun süreli tedavi ile stabil kalmıştır. Kontrollü çalışmalarda başlangıç değerleri belirtilen sınırların altında olan hastalar arasında, 12/14 hafta boyunca en az bir kez belirtilen sınırların üstüne çıktığı gözlemlenen hastaların sıklığı aşağıda belirtilmektedir (izole yüksek değer saptanan hastalar dahil):

- Toplam kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %62 ve %31
- LDL kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %42 ve %19
- HDL kolesterol $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %89 ve %61
- Trigliseritler $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %25 ve %15

Kreatin fosfokinaz

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü çalışmalarda, 12/14 haftaya kadar CPK değerlerinde artışlar gözlemlenmiştir. > 5 x normal üst sınırı (ULN) olan CPK yükselmeleri, upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında 12/14 hafta boyunca sırasıyla hastaların %1 ve %0,3'ünde bildirilmiştir. Çoğu > 5 x ULN yükselmeleri geçici idi ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ortalama CPK değerleri 12 haftada 60 U/L ortalama artış ile 4 haftaya kadar artmıştır ve daha sonra uzatılmış tedaviyle de dahil olmak üzere artan bir değerde sabit kalmıştır.

Nötropeni

Arka planı DMARD'lar olan plasebo kontrollü çalışmalarda, 12/14 haftaya kadar upadasitinib 15 mg ve plasebo gruplarında hastaların sırasıyla %1,1 ve $< %0,1$ 'inde, en az bir ölçümde nötrofil sayısında 1.000 hücre/mm³'ün altında düşüşler meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda ANC < 1.000 hücre/mm³'e yanıt olarak tedavi kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.2.). Ortalama nötrofil sayısı 4-8 hafta boyunca azalmıştır. Nötrofil sayısındaki azalmalar, uzatılmış tedaviyle de dahil olmak üzere zaman içerisinde başlangıçtan daha düşük bir değerde sabit kalmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Upadasitinib, klinik çalışmalarda günde bir kez 60 mg uzatılmış salımlı ile günlük EAA'ye eşdeğer dozlara kadar uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar, daha düşük dozlarda görülenlerle karşılaştırılabilir ve hiçbir spesifik toksisite tespit edilmemiştir. Sistemik dolaşımdaki upadasitinibin yaklaşık %90'ı 24 saatlik doz uygulama süresi içerisinde (klinik çalışmalarda değerlendirilen doz aralığında) atılmaktadır. Doz aşımı durumunda, hastanın advers

reaksiyonların belirtileri ve semptomları açısından izlenmesi tavsiye edilmektedir. Advers reaksiyonlar geliştiren hastalar, uygun tedaviyi almalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosüpresanlar, selektif immunosüpresanlar
ATC kodu: L04AA44

Etki mekanizması

Janus Kinazlar (JAK'lar); inflamatuvar yanıt, hematopoez ve immün sürveyans dahil olmak üzere çok çeşitli hücrel süreçlerde yer alan sitokin veya büyüme faktörü sinyallerini ileten hücre içi enzimlerdir. JAK enzimleri ailesi, sinyal dönüştürücülerini ve transkripsiyon aktivatörlerini (STAT'lar) fosforile etmek ve aktive etmek için çiftler halinde çalışan dört üyeyi (JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'yi) içerir. Bu fosforilasyon, sırayla gen ekspresyonunu ve hücrel fonksiyonu modüle etmektedir. JAK1 inflamatuvar sitokin sinyallerinde önemliyken, JAK2 kırmızı kan hücresi olgunlaşması için önemlidir ve JAK3 sinyalleri immün sürveyans ve lenfosit fonksiyonunda rol oynamaktadır.

Upadastinib, seçici ve geri dönüşümlü bir JAK inhibitörüdür. İnsan hücre analizlerinde upadastinib, JAK 2 çifti aracılığıyla sinyal ileten sitokin reseptörleri üzerinden JAK1 veya JAK1/JAK 3 tarafından sinyal iletimini fonksiyonel seçicilikle inhibe etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

IL-6 ile indüklenen STAT3 ve IL-7 ile indüklenen STAT5 fosforilasyonunun inhibisyonu

Sağlıklı bireylerde, upadastinib (hızlı salınımlı formülasyonu) uygulaması, tam kanda IL-6 (JAK1/JAK2) ile indüklenen STAT3 ve IL-7 (JAK1/JAK3) ile indüklenen STAT5 fosforilasyonunun doza ve konsantrasyona bağlı inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. En yüksek inhibisyon, dozlamadan 1 saat sonra gözlemlenmiştir ve dozlama aralığının bitimine kadar başlangıca yakın geri dönmüştür.

Lenfositler

Upadastinib tedavisi, ortalama ALC'de başlangıçtan 36. haftaya kadar küçük, geçici bir artışla ilişkili bulunmuştur; bu durum devam eden tedaviyle, başlangıç seviyelerine veya yaklaşık olarak başlangıç seviyelerine yavaş yavaş geri dönmüştür.

hsCRP

Upadastinib tedavisi, 1. hafta kadar erken bir sürede ortalama hsCRP seviyelerinde başlangıçtan itibaren sürekli tedaviyle devam eden düşüşlerle ilişkili bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Günde bir kez upadastinib 15 mg'ın etkililik ve güvenliliği, orta ve şiddetli derecede aktif romatoid artritli olan ve ACR/EULAR 2010 sınıflandırma kriterlerini karşılayan beş Faz 3 randomize, çift-kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). 18 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Başlangıçta en az 6 hassas ve 6 şiş eklem varlığı ve hsCRP'nin

yükselmesine bağlı sistemik inflamasyon kanıtı gerekmiştir. Tüm çalışmalara 5 yıla kadar uzun süreli uzatmalar dahildir.

Bu çalışmaların her birinin primer analizine, en az 1 doz çalışma ilacı uygulanan randomize edilmiş tüm hastalar dahil edilmiş ve kategorik sonlanım noktaları için yanıt vermeyen hasta imputasyonu kullanılmıştır.

Faz 3 çalışmalarında, upadasitinib 15 mg QD (günde bir kez) ile görülen etkililik genel olarak upadasitinib 30 mg QD ile gözlemlenen etkililik ile benzer bulunmuştur.

Tablo 3: Klinik çalışmaların özeti

Çalışma adı	Popülasyon (n)	Tedavi kolları	Temel sonuç ölçümleri
SELECT EARLY	MTX-Naif ^a (947)	<ul style="list-style-type: none">• Upadasitinib 15mg• Upadasitinib 30mg• MTX Monoterapi	<ul style="list-style-type: none">• Primer sonlanım noktası: 24. haftada klinik remisyon (DAS28-CRP)• Düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)• ACR50• Radyografik progresyon (mTSS)• Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)• SF-36 PCS
SELECT MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none">• Upadasitinib 15mg• Upadasitinib 30mg• MTX Monoterapi	<ul style="list-style-type: none">• Primer sonlanım noktası: 14. haftada düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)• Klinik remisyon (DAS28-CRP)• ACR20• Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)• SF-36 PCS• Sabah tutukluğu
SELECT NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none">• Upadasitinib 15mg• Upadasitinib 30mg• Plasebo Arka planda csDMARD'lar	<ul style="list-style-type: none">• Primer sonlanım noktası: 12. haftada düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)• Klinik remisyon (DAS28-CRP)• ACR20• Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)• SF-36 PCS• Düşük hastalık aktivitesi (CDAI)• Sabah tutukluğu• FACIT-F
SELECT COMPARE	MTX-IR ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none">• Upadasitinib 15mg• Plasebo• Adalimumab 40 mg Arka planda MTX	<ul style="list-style-type: none">• Primer sonlanım noktası: 12. haftada klinik remisyon (DAS28-CRP)• Düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)• ACR20• Adalimumaba karşı düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)• Radyografik progresyon (mTSS)• Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)• SF-36 PCS

			<ul style="list-style-type: none"> • Düşük hastalık aktivitesi (CDAI) • Sabah tutukluğu • FACIT-F
SELECT BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadasitinib 15mg • Upadasitinib 30mg • Plasebo <p>Arka planda csDMARD'lar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primer sonlanım noktası: 12. haftada düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP) • ACR20 • Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Kısaltmalar: ACR20 (veya 50) = Amerikan Romatoloji Derneği \geq %20 (veya \geq %50) iyileşme, bDMARD = biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, CRP = C-Reaktif Protein, DAS28 = Hastalık Aktivite Skoru 28 eklem, mTSS = modifiye Total Sharp Skoru, csDMARD = konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, HAQ-DI = Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi, SF-36 PCS = Kısa Form (36) Sağlık Anketi (SF-36) Fiziksel Bileşen Skoru, CDAI = Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi, FACIT-F = Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme-Yorgunluk skoru, IR = yetersiz yanıt veren, MTX = metotreksat, n = randomize sayı

^a Hastalar MTX naif veya haftada en fazla 3 MTX dozu almış

^b Hastalar MTX'a yetersiz yanıt vermiş

^c csDMARD'lara yetersiz yanıt vermiş hastalar; önceden en fazla bir bDMARD'a maruz kalan hastalar, eğer sınırlı maruz kalıyorlarsa (< 3 ay) ya da bDMARD'ı tolere edemediklerinden dolayı kesmeleri gerekiyorsa uygun şartlara sahip olmuştur (toplam hasta sayısının % 20'sine kadar).

^d MTX'a yetersiz yanıt veren hastalar; önceden en fazla bir bDMARD'a maruz kalan hastalar, eğer sınırlı maruz kalıyorlarsa (< 3 ay) ya da bDMARD'ı tolere edemediklerinden dolayı kesmeleri gerekiyorsa, uygun şartlara sahip olmuştur (toplam çalışma hasta sayısının % 20'sine kadar).

^e En az bir bDMARD'a yetersiz yanıt veya intoleransı olan hastalar

Klinik yanıt:

Remisyon ve düşük hastalık aktivitesi

Tüm çalışmalarda plasebo, MTX veya adalimumab ile karşılaştırıldığında, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranı, düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP \leq 3,2) ve klinik remisyon (DAS28-CRP <2,6) elde etmiştir (bkz. Tablo 4). SELECT-COMPARE çalışmasında, 12. haftada adalimumaba kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenen düşük hastalık aktivitesi oranları elde edilmiştir. Genel olarak düşük hastalık aktivitesi ve klinik remisyon oranları, MTX'lı ya da MTX'sız hasta popülasyonlarında tutarlı olmuştur.

ACR Yanıtı

Tüm çalışmalarda 12 haftada plasebo, MTX veya adalimumab ile karşılaştırıldığında upadasitinib ile tedavi edilen daha fazla hasta ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtı elde etmiştir (Tablo 4). Etkililik başlangıcına kadar geçen süre, ACR20 için daha yüksek yanıtlar, 1. hafta kadar erken bir sürede hızla görülmüştür. En az 1 yıl boyunca devam eden ACR20/50/70 yanıtlarıyla sürdürülebilir yanıt oranları (MTX'lı veya MTX'sız) gözlemlenmiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tek başına veya csDMARD'larla kombinasyon halinde; plasebo, adalimumab veya MTX ile karşılaştırıldığında hassas ve şiş eklem sayıları, hasta ve hekim global değerlendirmeleri, HAQ-DI, ağrı değerlendirmesi ve hsCRP dahil olmak üzere bireysel ACR bileşenlerinde iyileşmelere neden olmuştur.

Tablo 4: Yanıt ve remisyon

Çalışma	SELECT EARLY MTX-Naif		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Hafta											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (hastaların %'si)											
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 ^{e,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (hastaların %'si)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^e
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{e,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (hastaların %'si)											
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 ^{e,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (hastaların %'si)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^e	15	38 ^e	15	45 ^{e,h}	29	12	34 ^e
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{e,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (hastaların %'si)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^e	6	21 ^e	5	25 ^{e,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{e,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (hastaların %'si)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

Kısaltmalar: ACR20 (veya 50 veya 70) = Amerikan Romatoloji Derneği ≥ % 20 (veya ≥ % 50 veya ≥ % 70) iyileşme; ADA = adalimumab; CDAI = Klinik Hastalık Aktivite İndeksi; CR = Klinik Remisyon; CRP = C-Reaktif Protein, DAS28 = Hastalık Aktivite Skoru 28 eklem; IR = yetersiz yanıt veren; LDA = Düşük Hastalık Aktivitesi; MTX = metotreksat; PBO = plasebo; UPA= upadastinib

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e çoklu kontrollü p≤0,001 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

^f çoklu kontrollü p≤0,01 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

^g nominal p≤0,001 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

^h nominal p≤0,001 upadastinib ve adalimumab karşılaştırması

ⁱ nominal p≤0,01 upadastinib ve adalimumab karşılaştırması

^j nominal p<0,05 upadastinib ve adalimumab karşılaştırması

^k nominal p≤0,01 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

^l nominal p <0,05 upadastinib ve MTX karşılaştırması

Not: 48. hafta verileri, Yanıt Vermeyen Hasta İmputasyonu kullanılarak randomize edilen gruba göre Tam

Analiz setinde (FAS) gerçekleştirilen analizden edilmiştir

Radyografik yanıt

Yapısal eklem hasarının ilerlemesinin engellenmesi, SELECT-EARLY ve SELECT-COMPARE çalışmalarında 24/26. haftalarda ve 48. haftada modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) ve bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralma skoru kullanılarak değerlendirilmiştir.

Upadasitinib 15 mg tedavisinin yapısal eklem hasarı ilerlemesi için sağladığı inhibisyonun, SELECT-COMPARE çalışmasında MTX ile kombinasyon halinde kullanılan plaseboya ve SELECT-EARLY çalışmasında monoterapi olarak MTX'a kıyasla anlamlı ölçüde daha büyük olduğu saptanmıştır (bkz. Tablo 5). Erozyon ve eklem aralığında daralma skorlarına ilişkin analizlerin genel skorlarla tutarlı olduğu gözlemlenmiştir. Her iki çalışmada da, radyografik ilerleme göstermeyen hasta oranının (mTSS değişikliği ≤ 0) upadasitinib 15 mg tedavisiyle anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5: Radyografik değişimler

Çalışma	SELECT EARLY MTX-Naif		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifiye Total Sharps Skoru, başlangıçtan itibaren ortalama değişim:					
Hafta 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^e	0,1
Hafta 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Radyografik progresyonu olmayan hasta yüzdesi^d					
Hafta 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Hafta 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Kısaltmalar: ADA = adalimumab; IR = yetersiz yanıt veren; MTX = metotreksat; PBO = plasebo; UPA= upadasitinib					
^a 48. haftada tüm plasebo verileri doğrusal ekstrapolasyon kullanılarak elde edilmiştir					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d mTSS değişikliği ≤ 0 olarak tanımlanan ilerleme olmamıştır					
^e nominal $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması					
^f çoklu kontrollü $p \leq 0,01$ upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması					
^g çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması					

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlar

Upadasitinib 15 mg ile tek başına veya csDMARD'larla kombinasyon halinde tedavi, HAQ-DI ile ölçüldüğü gibi tüm karşılaştırmalara kıyasla fiziksel fonksiyonda anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağlamıştır (bkz. Tablo 6).

Tablo 6: Başlangıçtan itibaren HAQ-DI'da ortalama değişim^{a,b}

Çalışma	SELECT EARLY MTX-Naif		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
Tedavi Grubu	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163

Başlangıç skoru, ortalama	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Hafta 12 ^c /14 ^d	-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
Hafta 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		
<p>Kısaltmalar: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi; IR = yetersiz yanıt veren; MTX = metotreksat; PBO = plasebo; UPA = upadastinib</p> <p>^a Gösterilen veriler ortalamadır</p> <p>^b Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi: 0=en iyi, 3=en kötü; 20 soru; 8 kategori: giyinme ve bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişim, kavrama ve aktiviteler.</p> <p>^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^d SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^e SELECT-EARLY</p> <p>^f SELECT-COMPARE</p> <p>^g çoklu kontrollü p≤0,001 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması</p> <p>^h nominal p≤0,001 upadastinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması</p> <p>ⁱ nominal p≤0,01 upadastinib ve adalimumab karşılaştırması</p>											

SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT ve SELECT-COMPARE çalışmalarında, upadastinib 15 mg tedavisi ortalama sabah tutukluğu süresinde plasebo veya MTX'a kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir düzelme sağlamıştır.

Klinik çalışmalarda, upadastinib ile tedavi edilen hastalarda Kısa Form (36) Sağlık Anketi (SF-36) Fiziksel Bileşen Skoru ile ölçülen hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesinde plasebo ve MTX'a kıyasla anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme-Yorgunluk skoru (FACIT-F) ile ölçüldüğü üzere, upadastinib tedavisi uygulanan hastalarda plaseboya kıyasla yorgunlukta belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu (EMA), kronik idiyomatik artrit (romatoid artrit, psöriyatik artrit, spondiloartrit ve juvenil idiyomatik artrit dahil) pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde upadastinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Upadastinibin plazma maruziyetleri terapötik doz aralığından çok, dozla orantılıdır. Kararlı durum plazma konsantrasyonları, günde bir kez yapılan çoklu uygulamalardan sonra minimum birikme ile 4 gün içinde elde edilmektedir.

Emilim:

Upadastinib uzatılmış salımlı formülasyonunun oral yolla uygulanmasını takiben, upadastinib 2 ila 4 saatlik medyan T_{max} ile emilmektedir. Upadastinibin yağ bakımından zengin bir öğünle birlikte uygulanması, upadastinib maruziyetleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (EAA değerini %29 ve C_{maks} düzeyini %39 artırmıştır). Klinik

çalışmalarda upadasitinib yemeklerden bağımsız olarak uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). *In vitro* koşullarda upadasitinib, P-gp ve BCRP dışı akış taşıyıcıları için bir substrattır.

Dağılım:

Upadasitinib, plazma proteinlerine %52 oranında bağlanmaktadır. Kan/plazma oranının 1,0 olarak belirlenmesinin de gösterdiği gibi, upadasitinib plazma ve kan hücresi bileşenleri arasında benzer şekilde dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:

Upadasitinibin metabolizmasına, CYP2D6'nın küçük bir potansiyel katkısı ile, CYP3A4 aracılık etmektedir. Upadasitinibin farmakolojik aktivitesi ana moleküle bağlıdır. İnsanlarda radyoaktif işaretli ajan kullanılarak yapılan bir çalışmada, değişmemiş upadasitinib plazmadaki toplam radyoaktivitenin %79'unu oluştururken, ana metabolit (glukuronidasyonu izleyen mono-oksidasyon ürünü) toplam plazma radyoaktivitesinin %13'ünü oluşturmaktadır. Upadasitinib için herhangi bir aktif metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Tek doz uygulamasını takiben, çabuk salımlı [¹⁴C]-upadasitinib çözeltisinin eliminasyonu ağırlıklı olarak idrar (%24) ve feçes (%38) yoluyla değişmemiş ana madde formunda gerçekleşmiştir. Upadasitinib dozunun yaklaşık %34'ü metabolit olarak atılmıştır. Upadasitinib ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 9 ila 14 saat arasında değişmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Upadasitinib plazma maruziyeti, terapötik doz aralığı boyunca dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin, upadasitinib maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Upadasitinib EAA'sı, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif (tahmini glomerular filtrasyon oranı 60-89 mL/dk/1,73 m²), orta (tahmini glomerular filtrasyon oranı 30-59 mL/dk/1,73 m²) ve şiddetli (tahmini glomerular filtrasyon oranı 15-29 mL/dk/1,73 m²) böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %18, %33 ve %44 daha yüksektir. Upadasitinib C_{maks}, normal ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda benzerdir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) ve orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliğinin, upadasitinib maruziyetinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktur. Normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla upadasitinib EAA'sı, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %28 ve %24 daha yüksektir. Upadasitinib C_{maks}, normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmemiştir ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda %43 daha yüksektir. Şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda upadasitinib çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Upadasitinibin farmakokinetiği henüz pediyatrik bir popülasyonda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

İntrinsik faktörler:

Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk ve etnik köken, upadasitinib maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmalarına göre, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir.

Erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarında gerçekleştirilen 2 yıllık bir karsinojenisite çalışmasında, upadasitinib, 15 mg klinik dozun sırasıyla yaklaşık 4 ve 10 katı maruziyetlerinde (EAA'ya göre) kanserojen bulunmamıştır. Upadasitinib, CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic transjenik farelerde 26 haftalık bir karsinojenisite çalışmasında karsinojenik bulunmamıştır.

Upadasitinib, gen mutasyonları ve kromozom bozuklukları için *in vitro* ve *in vivo* testlerin sonuçlarına göre mutajenik veya genotoksik değildir.

Bir fertilitite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında erkek ve dişi sıçanlarda upadasitinib, erkeklerde 50 mg/kg/gün ve dişilerde 75 mg/kg/gün kadar dozlarda fertilitite üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir. Bu çalışmada sıçanlarda 25 ve 75 mg/kg/gün dozunda implantasyon sonrası kayıplarla ilişkili fatal rezorpsiyonlardaki doza bağlı artışlar, upadasitinibin gelişimsel/teratojenik etkilerine bağlanmıştır. Upadasitinib, hem sıçanlarda hem de tavşanlarda teratojenik bulunmuştur. Sıçanlarda yapılan bir pre/post-natal gelişim çalışmasında anne üzerinde hiçbir etki ortaya çıkmamasının yanı sıra, partüriyon, laktasyon veya annenin davranışı, ve yavrularının üzerinde de hiçbir etki olmadığı gösterilmiştir.

Upadasitinibin emziren sıçanlara verilmesini takiben zaman içinde sütün içindeki upadasitinib konsantrasyonları maternal plazmaya göre, sütte yaklaşık 30 kat daha yüksek maruziyet ile plazmada bulunanlara genel olarak paralel olmuştur. Sütte ilaca bağlı materyalin yaklaşık % 97'si ana ilaştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği:

Mikrokristalin selüloz (E460)

Hipromelloz 2208

Mannitol (E421)

Tartarik asit (E334)

Silika, kolloidal susuz

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Polivinil alkol (E1203)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Siyah demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 veya 98 adet uzatılmış salımlı tablet içeren kutularda polivinilklorür/polietilen/poliklorotrifluoroetilen - alüminyum takvim blisterler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir / İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2021/261

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ