

UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MAKO) VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR

RINVOQ ile tedavi edilen hastalarda, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonların gelişmesi açısından risk artmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu enfeksiyonların geliştiği hastaların çoğu, eş zamanlı olarak metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosupresanlar kullanmaktaydı.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar RINVOQ'a ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:

- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Hastalar, RINVOQ kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, RINVOQ kullanımından önce değerlendirilmelidir.
- Kriptokokoz ve pnömositoz dahil olmak üzere invazif fungal enfeksiyonlar.
- Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin neden olduğu diğer enfeksiyonlar.

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda, tedaviye başlamadan önce RINVOQ ile tedavinin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere RINVOQ ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

MORTALİTE

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü bulunan, 50 yaş veya üzeri romatoid artrit (RA) hastalarında başka bir Janus kinaz (JAK) inhibitörü ile tümör nekroz faktörü (TNF) blokerlerini karşılaştıran geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere JAK inhibitörü ile tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite oranı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

MALİGNİTELER

RINVOQ ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler gözlenmiştir. Başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF blokörü ile karşılaştırıldığında daha yüksek malignite (melanom dışı cilt kanserleri (MDCK) hariç) oranı gözlenmiştir. Hâlihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4).

MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR

TNF blokörü ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli (RA) hastalarda, daha yüksek oranda majör kardiyovasküler advers olaylar (MAKO) (kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüsü ve inme olarak tanımlanır) gözlenmiştir. Hâlihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır. Miyokard enfarktüsü veya inme geçirmiş olan hastalarda RINVOQ'a ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

TROMBOZ

Enflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve arteriyel trombozun da dahil olduğu tromboz olayları meydana gelmiştir. Bu advers olayların çoğu ciddi ve bazıları ölümlle sonuçlanmıştır. TNF blokörleri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda daha yüksek oranda tromboz gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için RINVOQ'tan kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda RINVOQ'a ara verilmeli ve derhal değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 Bölüm 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

Romatoid artrit

RINVOQ, erişkinlerde orta veya şiddetli aktif romatoid artritte bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar), azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Psöriatik artrit

RINVOQ, erişkinlerde aktif psöriatik artrit tedavisinde bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Aksiyal spondiloartrit

Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA)

RINVOQ, bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yeterli cevap alınamayan veya intoleransı olan, objektif enflamasyon bulgularına sahip erişkin hastalarda aktif radyografik olmayan aksiyal spondiloartritin tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Ankilozan spondilit (AS, radyografik aksiyal spondiloartrit)

RINVOQ, bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yeterli cevap alınamayan veya intoleransı olan aktif ankilozan spondilitli erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Atopik dermatit

RINVOQ, diğer sistemik tedavilere yeterli yanıt alınamayan ya da diğer sistemik tedavilerin kontraendike olduğu orta/şiddetli atopik dermatit tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik immunomodülatörler veya diğer immünsüpresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

Ülseratif kolit

RINVOQ, konvansiyonel tedaviye ve bir biyolojik ajana yetersiz yanıt veren, yanıtın kaybedildiği veya intolerans gösteren orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti bulunan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, ülseratif kolit için kullanılan biyolojik terapiler veya azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Upadasitinib tedavisi, upadasitinibin endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Romatooid artrit, psöriyatik artrit, aksiyal spondiloartrit

Önerilen upadasitinib dozu günde bir kez 15 mg'dır.

16 haftalık tedaviden sonra klinik yanıt elde edilemeyen ankilozan spondilitli aksiyal spondiloartrit hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Başlangıçta tedaviye kısmi yanıt veren bazı hastalarda, 16 haftadan sonra tedaviye devam edilmesi durumunda sonradan iyileşme görülebilir.

Atopik dermatit

Yetişkinler

Tavsiye edilen upadasitinib dozu, hastanın bireysel durumuna göre günde bir kez 15 mg (1 adet 15 mg tablet) veya 30 mg (2 adet 15 mg tablet)'dir.

- 1) Venöz tromboembolizm (VTE), majör advers kardiyovasküler olay (MAKO) ve malignite riski daha yüksek olan hastalarda kullanılması isteniyorsa mümkün olan en düşük doz (15 mg) dikkatli kullanılmalıdır.
- 2) VTE, MAKO ve malignite riski daha yüksek olmayan, hastalık yükü yüksek olan hastalar için günde bir kez uygulanan 30 mg'lık doz uygundur.
- 3) Etkili olan en düşük dozun tercih edilmesi esastır. Günde bir kez 15 mg'a yetersiz yanıt veren hastalar için 30 mg'lık doz uygundur.
- 4) İdame tedavide etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

65 yaş ve üzeri hastalar için önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4).

Adolesanlar (12 yaşından 17 yaşına kadar)

En az 30 kg ağırlığındaki adolesanlar için tavsiye edilen upadasitinib dozu günde bir kez 15 mg'dır.

Eş zamanlı topikal tedaviler

Upadasitinib, topikal kortikosteroidler ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri; yüz, boyun ve intertriginöz ile genital bölgeler gibi hassas alanlarda kullanılabilir.

12 haftalık tedaviden sonra terapötik yarar kanıtı göstermeyen herhangi bir hastada upadasitinib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Ülseratif kolit

İndüksiyon

Upadasitinibin önerilen indüksiyon dozu, 8 hafta boyunca günde bir kez 45 mg (3 adet 15 mg tablet) şeklindedir. 8. hafta sonunda yeterli terapötik faydanın elde edilemediği hastalarda günde bir kez 45 mg upadasitinib tedavisine ilave 8 hafta boyunca devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1). 16. haftanın sonunda terapötik yarar kanıtı görülmeyen hastalarda upadasitinib kesilmelidir.

İdame

Upadasitinibin önerilen idame dozu, hasta özelindeki hastalık tablosuna göre günde bir kez 30 mg (2 adet 15 mg tablet) veya 15 mg (1 adet 15 mg tablet)'dir:

- 1) 15 mg'lık doz, VTE, MAKO ve malignite riski daha yüksek olan hastalar için uygundur (bkz. Bölüm 4.4).
- 2) Yüksek hastalık yüküne sahip olanlar veya 16 haftalık indüksiyon tedavisi gerekenler gibi VTE, MAKO ve malignite riski daha yüksek olmayan bazı hastalarda (bkz. Bölüm 4.4) veya günde bir kez 15 mg şeklindeki tedaviyle yeterli terapötik yarar elde edilemeyen hastalarda günde bir kez 30 mg şeklindeki doz uygun olabilir.
- 3) Yanıtı idame etmek için, etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır.

65 yaş ve üzeri hastalarda önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4).

Upadastinib ile tedaviye yanıt veren hastalarda, standart bakıma göre kortikosteroidler azaltılabilir ve/veya kesilebilir.

Etkileşimler

Güçlü sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörleri (örneğin, ketokonazol, klaritromisin) kullanmakta olan ülseratif kolitli hastalarda önerilen indüksiyon dozu günde bir kez 30 mg ve önerilen idame dozu ise günde bir kez 15 mg'dır (bkz. Bölüm 4.5).

Dozun başlatılması

Mutlak lenfosit sayısı (MLS) $< 0,5 \times 10^9$ hücre/L, mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 1 \times 10^9$ hücre/L veya hemoglobin (Hb) seviyesi < 8 g/dL olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Dozun kesilmesi

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

Laboratuvar anormalliklerinin tedavisi için Tablo 1'de açıklandığı şekilde doz kesintisi gerekebilir.

Tablo 1: Laboratuvar ölçümleri ve izleme yönlendirmesi

| Laboratuvar ölçümü | Aksiyon | İzleme yönlendirmesi |
|------------------------------|--|--|
| Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) | MNS $< 1 \times 10^9$ hücre/L ise tedavi kesilmelidir ve MNS bu değer üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir. | Tedavi başlangıcında ve devamında en geç 12 hafta içinde değerlendirme yapılır. |
| Mutlak Lenfosit Sayısı (MLS) | MLS $< 0,5 \times 10^9$ hücre/L ise tedavi kesilmelidir ve MLS bu değer üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir. | Daha sonra bireysel hasta yönetimine göre değerlendirme yapılmalıdır. |
| Hemoglobin (Hb) | Hb < 8 g/dL ise tedavi kesilmelidir ve Hb bu değer üzerine çıktığında yeniden başlatılabilir. | |
| Karaciğer transaminazları | İlaca bağlı karaciğer hasarı şüphesi varsa, tedavi geçici olarak kesilmelidir. | Tedavi başlangıcında ve devamında rutin hasta yönetimine uygun olarak değerlendirme yapılmalıdır. |
| Lipidler | Hastalar, uluslararası klinik hiperlipidemi kılavuzları doğrultusunda tedavi edilmelidir | Tedavi başlangıcından 12 hafta sonra, ve sonrasında uluslararası klinik hiperlipidemi kılavuzlarına uygun olarak değerlendirme yapılmalıdır. |

Uygulama şekli:

RINVOQ, yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak günde bir kez oral olarak alınmalıdır ve günün herhangi bir saatinde alınabilir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Dozun tamamının doğru şekilde alındığından emin olmak amacıyla 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, Tablo 2’de belirtildiği gibi şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda upadastinib kullanımı araştırılmamıştır ve bu nedenle söz konusu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Tablo 2: Şiddetli böbrek yetmezliğinde önerilen doz

| Terapötik endikasyon | Günde bir kez alınması önerilen doz |
|--|-------------------------------------|
| Romatoid artrit, psöriyatik artrit, aksiyal spondiloartrit ve atopik dermatit | 15 mg |
| Ülseratif kolit | İndüksiyon: 30 mg |
| | İdame: 15 mg |
| ^a tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 15 ila < 30 mL/dak/1,73m ² | |

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:

Atopik dermatiti olan 12 yaşından küçük çocuklarda RINVOQ’un güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır. Vücut ağırlığı 40 kg’dan düşük olan adolesanlarda klinik maruziyet verileri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Romatoid artrit, psöriyatik artrit, ve aksiyal spondiloartrit ve ülseratif koliti olan 0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda RINVOQ’un güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve aksiyal spondiloartrit 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı veri bulunmamaktadır.

Atopik dermatit

Atopik dermatit için 65 yaş ve üstü hastalarda günde bir kez 15 mg’dan yüksek doz önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Ülseratif kolit

Ülseratif kolit için, 65 yaş ve üzeri hastalarda idame tedavisi olarak günde bir kez 15 mg’dan daha yüksek dozlar önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.8). 75 yaş ve üzeri hastalarda upadastinibin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- 1) Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık

- 2) Aktif tüberküloz (TB) veya aktif ciddi enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)
 - 3) Şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2)
 - 4) Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Upadasitinib, yalnızca aşağıdaki hastalarda uygun tedavi alternatifleri bulunmuyorsa kullanılmalıdır:

- 65 yaş ve üzeri;
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan (örneğin, hâlihazırda uzun süredir sigara içen veya geçmişte uzun süre sigara içmiş olan) hastalar;
- Malignite risk faktörleri (örneğin, mevcut malignite veya malignite öyküsü) olan hastalar

65 yaş ve üzeri hastalarda kullanım

Büyük ölçekli, randomize bir tofasitinib (başka bir Janus Kinaz (JAK) inhibitörü) çalışmasında gözlemlendiği gibi, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda MAKO, maligniteler, ciddi enfeksiyonlar ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin artması göz önüne alındığında, upadasitinib yalnızca bu hastalarda uygun tedavi alternatifleri yoksa kullanılmalıdır.

65 yaş ve üzeri hastalarda, günde bir kez 30 mg upadasitinib ile advers reaksiyon riskinde artış bulunmaktadır. Sonuç olarak, bu hasta popülasyonunda uzun süreli kullanım için önerilen doz günde bir kez 15 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmünoşüpresif tıbbi ürünler

Azatioprin, 6-merkaptopürin, siklosporin, takrolimus ve biyolojik DMARD'lar veya diğer JAK inhibitörleri gibi diğer potent immünoşüpresanlar ile kombinasyon, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve ilave bir immünoşüpresyon riskinin dışlanması nedeniyle önerilmemektedir.

Ciddi enfeksiyonlar

Upadasitinib tedavisi gören hastalarda ciddi ve bazen ölümcül olan enfeksiyonlar bildirilmiştir. Upadasitinib ile en sık bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni ve selülit olarak rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Upadasitinib alan hastalarda bakteriyel menenjit ve sepsis vakaları bildirilmiştir. Upadasitinib ile fırsatçı enfeksiyonlar arasında tüberküloz, multidermatomal herpes zoster, oral/özofageal kandidiyazis ve kriptokokoz bildirilmiştir.

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

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

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

Upadasitinib 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 gelişen

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.

15 mg upadasitinibe kıyasla 30 mg upadasitinib ile daha yüksek oranda ciddi enfeksiyon gözlenmiştir.

Yaşlılarda ve diyabetik popülasyonda enfeksiyon insidansının genelde daha yüksek olması nedeniyle, yaşlıların ve diyabeti olan hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. 65 yaş ve üzeri hastalarda, upadasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri bulunmuyorsa kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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 düşünölmelidir.

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). Herpes zoster riskinin upadasitinib ile tedavi edilen Japon hastalarda daha yüksek olduğu görölmektedir. Bir hastada herpes zoster gelişirse, 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 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 (inaktif pnömokok polisakarit konjugat aşısı (13-valanlı, adsorbe edilmiş) ve upadasitinib ile birlikte kullanıma ilişkin veriler için bkz. Bölüm 5.1).

Malignite

Upadasitinib dahil JAK inhibitörleri alan hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir.

En az bir ilave kardiyovasköler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında yapılan büyük ölçekli, randomize, aktif kontrollü bir tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü)

çalışmasında, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri (MDCK) olmak üzere daha yüksek oranda malignite gözlenmiştir.

15 mg upadasitinibe kıyasla 30 mg upadasitinib ile daha yüksek oranda malignite gözlenmiştir.

65 yaş ve üstü hastalarda, hâlihazırda uzun süredir sigara içen veya geçmişte uzun süre sigara içmiş olan hastalarda veya diğer malignite risk faktörleri (örn., mevcut malignite veya malignite öyküsü) olan hastalarda upadasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri yoksa kullanılmalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri

Upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda melanom dışı cilt kanserleri (MDCK'leri) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 15 mg upadasitinibe kıyasla 30 mg upadasitinib ile daha yüksek oranda MDCK gözlenmiştir. Özellikle cilt kanseri için risk faktörlerine sahip tüm hastalar için düzenli cilt muayenesi önerilmektedir.

Hematolojik anormallikler

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

Divertikülit

Klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası kaynaklarda divertikülit olayları bildirilmiştir. Divertikülit gastrointestinal perforasyona neden olabilir. Upadasitinib, divertiküler hastalığı olan hastalarda ve özellikle divertikülit riskinde artışla ilişkili eş zamanlı ilaçlarla (non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve opioidler) kronik olarak tedavi uygulanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal bulgu ve semptomlarla başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonu önlemek amacıyla divertikülitin erken dönemde belirlenmesi için derhal değerlendirilmelidir.

Majör advers kardiyovasküler olaylar

Upadasitinib ile yapılan klinik çalışmalarda MAKO gözlenmiştir.

En az bir ilave kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında yapılan büyük ölçekli, randomize, aktif kontrollü bir tofasitinib (farklı bir JAK inhibitörü) çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan daha yüksek oranda MAKO gözlenmiştir.

Bu nedenle, 65 yaş ve üstü hastalarda, hâlihazırda uzun süredir sigara içen veya geçmişte uzun süre sigara içmiş olan hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri öyküsü olan hastalarda upadasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri yoksa kullanılmalıdır.

Lipidler

Upadasitinib tedavisi; total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol de dahil olmak üzere lipid parametrelerindeki doza bağlı artışlarla ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Kanıtlar sınırlı olsa da, LDL kolesterol düzeylerindeki yükselmeler, statin tedavisine yanıt olarak tedavi öncesi düzeylere 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 yükselmesindeki artan indisans ile ilişkilendirilmiştir.

Tedavi başlangıcında ve devamında 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 için klinik çalışmalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) vakaları gözlenmiştir.

En az bir ilave kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri romatoid artrit hastalarında yapılan büyük ölçekli, randomize, aktif kontrollü bir tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile doza bağlı daha yüksek oranda DVT ve PE dahil VTE gözlenmiştir.

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri olan hastalarda (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 “Majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO)” ve “Malignite”) upadasitinib, yalnızca uygun tedavi alternatifleri yoksa kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışında bilinen VTE risk faktörleri olan hastalarda upadasitinib dikkatle kullanılmalıdır. Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışında VTE risk faktörleri; önceki VTE, hastalara majör cerrahi girişim uygulanmış olması, immobilizasyon, kombine hormonal kontraseptiflerin kullanımı veya hormon replasman tedavisi ve kalıtsal pıhtılaşma bozukluğunu içermektedir. VTE riskindeki değişiklikleri değerlendirmek için upadasitinib tedavisi sırasında hastalar düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. VTE belirtisi ve semptomları olan hastalar derhal değerlendirilmeli ve dozdan bağımsız olarak VTE şüphesi olan hastalarda upadasitinib kesilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Upadasitinib alan hastalarda anafilaksi veya anjiyoödem gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Klinik açıdan anlamlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun meydana gelmesi durumunda, upadasitinib kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

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, klaritromisin ve greyfurt gibi) birlikte uygulandığında artar. Bir

klirik çalışmada, upadasitinibin ketokonazolle 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 günde bir kez 15 mg upadasitinib dikkatle kullanılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kronik tedavi uygulanan atopik dermatitli hastalarda günde bir kez 30 mg upadasitinib önerilmemektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanmakta olan ülseratif kolitli hastalarda önerilen indüksiyon dozu günde bir kez 30 mg (16 haftaya kadar) ve önerilen idame dozu ise günde bir kez 15 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). Uzun süreli olarak kullanıldığında güçlü CYP3A4 inhibitör tedavilerine alternatif dşnlmelidir. Upadasitinib ile tedavi sırasında greyfurt içeren yiyecek veya içeceklerden kaçınılmalıdır.

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. Upadasitinib güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulandığında hastalar, hastalık aktivitesindeki değişiklikler açısından izlenmelidir.

Metotreksat ve pH modifiye edici tıbbi ürünlerin (rn., 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 veya 45 mg çoklu dozunun, midazolam (CYP3A için hassas substrat) plazma maruziyetleri üzerinde sınırlı bir etki göstermiştir (midazolam EAA ve C_{maks} 'ta % 24-26 azalma) ve bu, günde bir kez verilen 30 mg veya 45 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. Sağlıklı bireylerde günde bir kez 45 mg şeklinde verilen upadasitinib çoklu doz uygulaması dekstrometorfanın (hassas CYP2D6 substratı) EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %30 ve %35 oranında sınırlı bir artışa yol açmış olup bu durum günde bir kez 45 mg upadasitinibin CYP2D6 üzerinde zayıf bir inhibitör etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Upadasitinib ile birlikte kullanıldığında CYP3A substratları, CYP2D6 substratları, rosuvastatin veya atorvastatin için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Upadasitinibin; etinilestradiol, levonorgestrel, metotreksat ya da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 veya CYP2C19 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 yrtlmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yrtlmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

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. Kız çocukları ve/veya ebeveynleri/bakımını üstenen kişiler, upadasitinib kullanırken hastada menarş meydana geldikten sonra tedaviyi uygulayan hekimle iletişime geçmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Upadasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir ya da sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Upadasitinibin sıçanlar ve tavşanlardaki *in utero* maruziyetinde, sıçan fetüslerinin kemiklerinde ve tavşan fetüslerinin kalbinde teratojenik etkisi olmuştur.

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

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

Laktasyon dönemi

Upadasitinib/metabolitlerinin 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

Plasebo kontrollü romatoid artrit, psöriyatik artrit ve aksiyal spondiloartrit klinik çalışmalarında, 15 mg upadasitinib ile en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar (belirtilen endikasyonlar arasında en yüksek orana sahip endikasyonlardan en az birinde hastaların ≥ 2 'si) üst solunum yolu enfeksiyonları (%19,5), kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı (%8,6), alanin transaminaz artışı (%4,3), bronşit (%3,9), bulantı (%3,5), nötropeni (%2,8), öksürük (%2,2), aspartat transaminaz artışı (%2,2) ve hiperkolesterolemi (%2,2) olmuştur.

Plasebo kontrollü atopik dermatit klinik çalışmalarında, 15 mg veya 30 mg upadastinib ile en yaygın olarak (hastaların \geq %2'sinde) bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (%25,4), akne (%15,1), herpes simpleks (%8,4), baş ağrısı (%6,3), CPK düzeyinde artış (%5,5), öksürük (%3,2), folikülit (%3,2), abdominal ağrı (%2,9), bulantı (%2,7), nötropeni (%2,3), yüksek ateş (%2,1) ve influenza (%2,1) olmuştur.

En yaygın ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

Upadastinibin uzun süreli tedaviyle gözlemlenen güvenlilik profili, genel olarak tüm endikasyonlar genelinde plasebo kontrollü dönemde görülen güvenlilik profiliyle benzer bulunmuştur.

Ülseratif kolit hastalarında plasebo kontrollü, indüksiyon ve idame tedavilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarda, 45 mg, 30 mg veya 15 mg upadastinib ile en yaygın olarak (hastaların \geq %3'ünde) bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (%19,9), kan CPK düzeyinde artış (%7,6), akne (%6,3), nötropeni (%6), döküntü (%5,2), herpes zoster (%4,4), hiperkolesterolemi (%4), folikülit (%3,6), herpes simpleks (%3,2) ve influenza (%3,2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablosal özeti

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, 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/ 1000 ila <1/100); seyrek: (\geq 1/10000 ila <1/1000) ve çok seyrek: (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Tablo 3'te verilen sıklıklar, romatizmal hastalık (15 mg), atopik dermatit (15 mg ve 30 mg) veya ülseratif kolit (15 mg, 30 mg ve 45 mg) ile ilgili klinik çalışmalarda upadastinib ile bildirilen advers reaksiyon oranlarının daha yüksek olanlarına dayanmaktadır. Endikasyonlar arasında sıklık bakımından dikkate değer farklılıkların gözlemlendiği durumlar, tablonun altında yer alan dipnotlarda sunulmuştur.

Tablo 3: Advers reaksiyonlar

| Sistem Organ Sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan |
|---|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Üst solunum yolu enfeksiyonları (URTI) ^a | Bronşit ^{a,b} Herpes zoster Herpes simpleks ^a Folikülit İnfluenza İdrar yolu enfeksiyonu | Pnömoni Oral kandidiyazis Divertikülit Sepsis |
| (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar | | Melanom dışı cilt kanseri ^f | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | Ürtiker ^c | Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ^{a,e} |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | Anemi Nötropeni Lenfopeni | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | Hiperkolesterolemi ^b Hiperlipidemi ^{a,b} | Hipertrigliseridemi |

| | | | |
|---|---------------------|--|--|
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar | | Öksürük | |
| Gastrointestinal hastalıklar | | Karın ağrısı ^{a,d} Mide bulantısı | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Akne ^{c,d} | Döküntü ^a | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | Yorgunluk Yüksek ateş | |
| Araştırmalar | | Kan CPK artması ALT yükselmesi ^b AST yükselmesi ^b Kilo artışı | |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Baş ağrısı | |
| <p>^a Gruplandırılmış terim olarak sunulmuştur</p> <p>^b Atopik dermatit çalışmalarında, bronşit, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, ALT artışı ve AST artışı sıklığı “yaygın olmayan” sıklıktaydı.</p> <p>^c Romatizmal hastalık çalışmalarında, akne “yaygın” sıklıkta ve ürtiker “yaygın olmayan” sıklıkta bildirilmiştir.</p> <p>^d Ülseratif kolit çalışmalarında akne sıklığı yaygındır; karın ağrısı upadasitinib için plaseboya göre daha az sıklıktadır.</p> <p>^e Anfilaktik reaksiyonlar ve anjiyoödem dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları.</p> <p>^f Çoğu olay, bazal hücreli karsinom ve derinin skuamöz hücreli karsinomu olarak bildirilmiştir.</p> | | | |

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Romatoid artrit

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 (2630 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.

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 görülmemiş, 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.

Beş Faz 3 klinik çalışması boyunca upadastinib 15 mg grubu için uzun süreli herpes zoster oranı, 100 hasta-yılı başına 3,7 olay olmuştur. Herpes zoster olaylarının çoğu tek bir dermatom içermiştir ve ciddi olarak değerlendirilmemiştir.

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 gözlenirken, upadastinib 15 mg ile tedavi edilen hastaların %2,1 ve %1,5'inde gözlenmiştir. 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, upadastinib 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

Upadastinib 15 mg tedavisi; total kolesterol, trigliseritler, LDL kolesterol ve HDL kolesterol dahil olmak üzere lipid parametrelerinde artışlarla ilişkilendirilmiştir. LDL/HDL oranında herhangi bir değişiklik yoktur. Yükselmeler tedavinin 2. haftası ile 4. haftası arasında gözlenmiştir ve uzun süreli tedavi ile sabit 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):

- 1) Toplam kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): Upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %62'ye karşı %31
- 2) LDL kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): Upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %42'ye karşı %19
- 3) HDL kolesterol $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): Upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %89'a karşı %61
- 4) Trigliseritler $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): Upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %25'e karşı %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, upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında 12/14 hafta boyunca sırasıyla hastaların %1 ve %0,3'ünde bildirilmiştir. Çoğu > 5 x ULN yükselmeleri geçici olmuş, 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 upadastinib 15 mg ve plasebo gruplarında hastaların sırasıyla %1,1 ve $< 0,1$ 'inde, en az bir ölçümde nötrofil sayısında 1×10^9 hücre/L'nin altında düşüşler meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda MNS $< 1 \times 10^9$ hücre/L'ye 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.

Psöriyatik artrit

Genel olarak, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen aktif psöriyatik artritli hastalarda gözlenen güvenlilik profili, romatoid artritli hastalarda gözlenen güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur. MTX tedavisi ile kombinasyon halinde upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda, monoterapi ile tedavi edilen hastalara kıyasla, ciddi enfeksiyon (sırasıyla 100 hasta yılı başına 2,6 olay ve 100 hasta yılı başına 1,3 olay) ve hepatik transaminaz yükselmeleri (Derece 3 ve daha yüksek ALT yükselmeleri oranları sırasıyla %1,4 ve %0,4) görülme oranı daha yüksek olmuştur.

Aksiyal Spondiloartrit

Genel olarak, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen aktif aksiyal spondiloartritli hastalarda gözlenen güvenlilik profili, romatoid artritli hastalarda gözlenen güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur. Yeni bir güvenlilik bulgusu tespit edilmemiştir.

Atopik dermatit

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 16 hafta boyunca enfeksiyon sıklığı plasebo grubunda %30 iken 15 mg ve 30 mg upadasitinib gruplarında sırasıyla %39 ve %43 olmuştur. 15 mg ve 30 mg upadasitinib grupları için uzun süreli enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına sırasıyla 98,5 ve 109,6 olay olmuştur.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, 16 hafta boyunca ciddi enfeksiyon sıklığı plasebo grubunda %0,6 iken 15 mg ve 30 mg upadasitinib gruplarında sırasıyla %0,8 ve %0,4 olmuştur. 15 mg ve 30 mg upadasitinib grupları için uzun süreli ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına sırasıyla 2,3 ve 2,8 olay olmuştur.

Fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz hariç)

Klinik çalışmaların plasebo kontrollü döneminde, bildirilen tüm fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz ve herpes zoster dışında) egzama *herpetikum*dur. 16 hafta boyunca egzama *herpetikum* sıklığı, plasebo grubunda %0,4 iken 15 mg ve 30 mg upadasitinib gruplarında sırasıyla %0,7 ve %0,8 olmuştur. 15 mg ve 30 mg upadasitinib grupları için uzun süreli egzama *herpetikum* oranı, 100 hasta-yılı başına sırasıyla 1,6 ve 1,8 olay olmuştur. 30 mg upadasitinib ile bir özofageal kandidiyaz olayı bildirilmiştir.

15 mg ve 30 mg upadasitinib grupları için uzun süreli herpes zoster oranı, 100 hasta-yılı başına sırasıyla 3,5 ve 5,2 olay olmuştur. Herpes zoster olaylarının çoğu tek bir dermatom içermiştir ve ciddi olarak değerlendirilmemiştir.

Laboratuvar anormallikleri

Upadasitinib tedavisiyle ilişkili ALT artışı ve/veya AST artışı ($\geq 3 \times \text{ULN}$), lipit parametreleri, CPK değerleri ($> 5 \times \text{ULN}$) ve nütropeni ($\text{MNS} < 1 \times 10^9$ hücre/L) bakımından doza bağlı değişiklikler, romatizmal hastalık klinik çalışmalarında gözlemlenen değişikliklerle benzer bulunmuştur.

Atopik dermatit çalışmalarında 16. haftadan sonra LDL kolesterolünde küçük artışlar gözlenmiştir.

Ülseratif kolit

Ülseratif kolitli hastalarda gözlenen genel güvenlilik profili, genel itibariyle romatoid artritli hastalarda gözlenen ile tutarlı olmuştur.

8 haftaya karşı 16 haftalık bir indüksiyon periyodu ile daha yüksek bir herpes zoster oranı gözlenmiştir.

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü, indüksiyon çalışmalarında, 8 haftalık dönemde enfeksiyon sıklığının upadasitinib 45 mg grubunda plasebo grubuna kıyasla sırasıyla %20,7 ve %17,5 olduğu bulunmuştur. Plasebo kontrollü, idame çalışmalarında, 52 haftalık dönemde enfeksiyon sıklığının upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında sırasıyla %38,4 ve %40,6 ve plasebo grubunda %37,6 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 15 mg ve 30 mg dozlarında uzun dönem enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına sırasıyla 73,8 ve 82,6 olarak hesaplanmıştır.

Plasebo kontrollü, indüksiyon çalışmalarında, 8 haftalık dönemde ciddi enfeksiyon sıklığının hem upadasitinib 45 mg grubunda hem de plasebo grubunda %1,3 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 45 mg ile 8 haftalık uzun süreli tedavi sırasında ilave ciddi enfeksiyon görülmemiştir. Plasebo kontrollü, idame çalışmalarında, 52 haftalık dönemde ciddi enfeksiyon sıklığının upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında sırasıyla %3,2 ve %2,4 ve plasebo grubunda %3,3 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında uzun dönem ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına sırasıyla 4,1 ve 3,9 olarak hesaplanmıştır. İndüksiyon ve idame dönemlerinde en sık bildirilen ciddi enfeksiyon COVID-19 pnömonisi olmuştur.

Fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz hariç)

Plasebo kontrollü, indüksiyon çalışmalarında, 8 haftalık dönemde fırsatçı enfeksiyon sıklığının (tüberküloz ve herpes zoster hariç) upadasitinib 45 mg grubunda %0,4 ve plasebo grubunda %0,3 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 45 mg ile 8 haftalık uzun süreli tedavi sırasında ilave ciddi fırsatçı enfeksiyon (tüberküloz ve herpes zoster hariç) görülmemiştir. Plasebo kontrollü, idame çalışmalarında, 52 haftalık dönemde fırsatçı enfeksiyon sıklığının (tüberküloz ve herpes zoster hariç) upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında sırasıyla %0,8 ve %0,4 ve plasebo grubunda %0,8 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında uzun dönem fırsatçı enfeksiyon oranı (tüberküloz ve herpes zoster hariç), 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,6 ve 0,3 olarak hesaplanmıştır.

Plasebo kontrollü, indüksiyon çalışmalarında, 8 haftalık dönemde herpes zoster sıklığının upadasitinib 45 mg grubunda %0,6 ve plasebo grubunda %0 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 45 mg ile 16 haftalık tedavi dönemi sırasında herpes zoster sıklığı %3,9 olmuştur. Plasebo kontrollü, idame çalışmalarında, 52 haftalık dönemde herpes zoster sıklığının upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında sırasıyla %4,4 ve %4 ve plasebo grubunda %0 olduğu bulunmuştur. Upadasitinib 15 mg ve 30 mg gruplarında uzun dönem herpes zoster oranı, 100 hasta yılı başına sırasıyla 5,7 ve 6,3 olarak hesaplanmıştır.

Laboratuvar anormallikleri

Plasebo kontrollü, 8 haftalık indüksiyon ve 52 haftalık idame klinik çalışmalarında, upadasitinib tedavisiyle ilişkili ALT artışı ve/veya AST artışı ($\geq 3 \times \text{ULN}$), CPK değerleri ($> 5 \times \text{ULN}$) ve nötropeni ($\text{MNS} < 1 \times 10^9$ hücre/L) bakımından yaşanan laboratuvar değişiklikleri, genel itibariyle romatolojik hastalıklarda ve atopik dermatit klinik çalışmalarında gözlemlenenlere benzer olmuştur. Bu laboratuvar parametrelerinde, upadasitinib 15 mg ve 30 mg tedavileriyle ilişkili doza bağlı değişiklikler gözlenmiştir.

Plasebo kontrollü, 8 haftaya kadar devam eden indüksiyon çalışmalarında, upadasitinib 45 mg ve plasebo gruplarındaki hastaların sırasıyla %2 ve %0,8'inde en az bir ölçümde lenfosit sayılarında $0,5 \times 10^9$ hücre/L'nin altına düşüşler meydana gelmiştir. Plasebo kontrollü, 52 haftaya kadar devam eden idame çalışmalarında, upadasitinib 15 mg, 30 mg ve plasebo gruplarındaki hastaların sırasıyla %1,6, %0,8 ve %0,8'inde en az bir ölçümde lenfosit sayılarında $0,5 \times 10^9$ hücre/L'nin altına düşüşler meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda,

MLS<0,5x10⁹ hücre/L olmasının ardından tedaviye ara verilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Upadasitinib tedavisi sırasında zaman içinde lenfosit sayılarında kayda değer bir ortalama değişiklik gözlenmemiştir.

Upadasitinib 45 mg ile 8 haftalık tedavide lipid parametrelerinde yükselmeler gözlenirken upadasitinib 15 mg ve 30 mg ile uzun süreli tedavi sırasında bu parametreler genel olarak sabit seyretmiştir. Plasebo kontrollü indüksiyon çalışmalarında, başlangıç değerleri belirtilen sınırların altında olan hastalarda, aşağıdakilerin sıklıklarının 8 haftalık dönemde en az bir kez belirtilen sınırların üzerine çıktığı görülmüştür (izole yüksek değere sahip olan hastalar dahil):

- 1) Total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): Upadasitinib 45 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %49'a karşı %11
- 2) LDL kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): Upadasitinib 45 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %27'e karşı %9
- 3) HDL kolesterol $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): Upadasitinib 45 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %79'a karşı %36
- 4) Trigliseritler $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): Upadasitinib 45 mg ve plasebo gruplarında sırasıyla %6'ya karşı %4

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Atopik dermatiti olan ve yaşları 12 ila 17 arasında değişen toplam 343 adolesana Faz 3 çalışmalarında upadasitinib tedavisi uygulanmış olup, bunlardan 167'si 15 mg'lık doza maruz kalmıştır. 15 mg upadasitinibin adolesanlardaki güvenlilik profili yetişkinlerdekiyle benzer bulunmuştur. 30 mg upadasitinibin adolesanlardaki güvenlilik ve etkililik profili halen araştırılmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri atopik dermatit hastalarındaki sınırlı verilere dayalı olarak, 15 mg upadasitinib dozuna kıyasla 30 mg upadasitinib dozuyla daha yüksek bir genel advers reaksiyon oranı görülmüştür.

65 yaş ve üzeri ülseratif kolit hastalarındaki sınırlı verilere dayalı olarak, idame tedavisi olarak verilen upadasitinib 15 mg dozuna kıyasla upadasitinib 30 mg dozuyla daha yüksek bir genel advers reaksiyon oranı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

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 (TUFAM)'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 gelişen hastalar, uygun tedaviyi almalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosüpresanlar, selektif immunosüpresanlar
ATC kodu: L04AA44

Etki mekanizması

Upadasitinib, seçici (selektif) ve geri dönüşlü (reversibl) bir Janus Kinaz (JAK) inhibitörüdür. JAK'lar; enflamatuvar yanıt, hematopoez ve immun 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 üyeden (JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'yi) oluşur. Bu fosforilasyon, sırayla gen ekspresyonunu ve hücrel fonksiyonu modüle etmektedir. JAK1 enflamatuvar sitokin sinyallerinde önemliyken, JAK2 kırmızı kan hücresi olgunlaşması için önemlidir ve JAK3 sinyalleri immun sürveyans ve lenfosit fonksiyonunda rol oynamaktadır.

İnsan hücre analizlerinde upadasitinib, JAK 2 çifti aracılığıyla sinyal ileten sitokin reseptörleri üzerinden JAK1 veya JAK1/JAK 3 tarafından sinyal iletimini fonksiyonel seçicilikle inhibe etmektedir. Sinyalleri JAK1 yolu üzerinden ileten proinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 ve IFN- γ dahil) atopik dermatite neden olmaktadır. JAK1'in upadasitinib ile inhibe edilmesi, egzematöz deri lezyonları ve kaşıntı gibi atopik dermatitin belirti ve semptomlarına neden olan birçok aracının sinyalini azaltmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler (primer olarak IL-6, IL-7, IL-15 ve IFN γ), JAK1 yolağı aracılığıyla sinyal iletimi sağlamakta ve ülseratif kolit patogeneğinde rol oynamaktadır. Upadasitinib ile JAK1 inhibisyonu, ülseratif kolitteki enflamatuvar yükün ve belirti ve semptomların altında yatan JAK'a bağlı sitokinlerin sinyalizasyonunu modüle etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

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

Sağlıklı bireylerde, upadasitinib (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, dozlama 1 saat sonra gözlemlenmiştir ve dozlama aralığının bitimine kadar başlangıç düzeyine yakın düzeye geri dönmüştür.

Lenfositler

Romatoid artriti olan hastalarda upadasitinib tedavisi, ortalama MLS'de başlangıçtan 36. haftaya kadar hafif, geçici bir artışla ilişkili bulunmuştur; bu durum devam eden tedaviyle, başlangıç düzeylerine veya yaklaşık olarak başlangıç düzeylerine yavaş yavaş geri dönmüştür.

hsCRP

Romatoid artriti olan hastalarda upadasitinib tedavisi, 1. hafta kadar erken bir sürede ortalama hsCRP seviyelerinde başlangıçtan itibaren sürekli tedaviyle devam eden düşüşlerle ilişkili bulunmuştur.

Aşı çalışması

Upadasitinibin inaktif pnömokok polisakkarit konjuge aşısının uygulanmasını takiben hümorale yanıt üzerindeki etkisi (13 valanlı, adsorbe), 15 mg (n=87) veya 30 mg (n=24) upadasitinib ile stabil tedavi görmekte olan 111 romatoid artrit hastasında değerlendirilmiştir. Hastalardan %97'si (n=108) eş zamanlı metotreksat tedavisi görmekteydi. Primer sonlanım noktası, 12 pnömokok antijeninden en az 6'sı bakımından (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) başlangıçtan 4. haftaya kadar antikör konsantrasyonunda ≥ 2 kat artış olarak tanımlanan yeterli düzeyde hümorale yanıt elde edilen hastaların oranı olmuştur. 4. haftadaki yanıtlar, 15 mg ve 30 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %67,5 (%95 GA: 57,4, 77,5) ve %56,5'inde (%95 GA: 36,3, 76,8) yeterli düzeyde hümorale yanıtın elde edildiğini göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid artrit

Günde bir kez upadasitinib 15 mg'ın etkililik ve güvenliliği, orta ve şiddetli derecede aktif romatoid artriti olan ve ACR/EULAR 2010 sınıflandırma kriterlerini karşılayan beş Faz 3 randomize, çift-kör, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 4). 18 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Başlangıçta en az 6 hassas ve 6 şiş eklem varlığı ve hsCRP'nin yükselmesine bağlı sistemik enflamasyon kanıtı gerekmiştir. 5 yıla kadar uzun süreli uzatmaların dahil olduğu dört ve bir çalışma (SELECT-COMPARE) 10 yıla kadar uzun süreli uzatmalara dahildir.

Bu çalışmaların her birinin primer analizine, en az 1 doz upadasitinib ya da plasebo 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 4: 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 15 mgUpadasitinib 30 mgMTX Monoterapi | <ul style="list-style-type: none">Primer sonlanım noktası: 24. haftada klinik remisyon (DAS28- CRP)Düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)ACR50Radyografik progresyon (mTSS)Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)SF-36 PCS |
| SELECT-MONOTHERAPY | MTX-IR ^b (648) | <ul style="list-style-type: none">Upadasitinib 15 mgUpadasitinib 30 mgMTX Monoterapi | <ul style="list-style-type: none">Primer sonlanım noktası: 14. haftada düşük hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)Klinik remisyon (DAS28-CRP)ACR20Fiziksel fonksiyon (HAQ-DI)SF-36 PCSSabah tutukluğu |

| | | | |
|---|----------------------------------|--|--|
| SELECT-NEXT | csDMARD-IR ^c (661) | <ul style="list-style-type: none"> • Upadasitinib 15 mg • Upadasitinib 30 mg • Plasebo <p>Arka planda csDMARD'lar</p> | <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 15 mg • Plasebo • Adalimumab 40 mg <p>Arka planda MTX</p> | <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 • Düşük hastalık aktivitesi (CDAI) • Sabah tutukluğu • FACIT-F |
| SELECT-BEYOND | bDMARD-IR ^e (499) | <ul style="list-style-type: none"> • Upadasitinib 15 mg • Upadasitinib 30 mg • 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 |
| <p>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 Anketi, CDAI = Klinik Hastalık Aktivitesi İndeksi, FACIT-F = Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme-Yorgunluk skoru, IR = Yetersiz yanıt veren, MTX = Metotreksat, n = Randomize sayı</p> <p>^a Hastalar MTX naif veya haftada en fazla 3 MTX dozu almış</p> <p>^b Hastalar MTX'a yetersiz yanıt vermiş</p> <p>^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).</p> <p>^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).</p> <p>^e En az bir bDMARD'a yetersiz yanıt veya intoleransı olan hastalar</p> | | | |

Klinik yanıt:

Remisyon ve düşük hastalık aktivitesi

Tüm çalışmalarda plasebo, MTX veya adalimumab ile karşılaştırıldığında, upadastinib 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 5). 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'li ya da MTX'siz hasta popülasyonlarında tutarlı olmuştur. 3 yılda, SELECT-COMPARE çalışmasındaki hastaların 297/651'i (%45,6) ve 111/327'si (%33,9) sırasıyla orijinal randomize upadastinib 15 mg veya adalimumab tedavisinde ve SELECT-EARLY çalışmasındaki hastaların 216/317'si (%68,1) ve 149/315'i (%47,3) sırasıyla orijinal randomize upadastinib 15 mg tedavisi veya MTX monoterapisinde kalmıştır. Başlangıçta tayin edilen tedavilerini sürdüren hastalar arasında, düşük hastalık aktivitesi ve klinik remisyon 3 yıl boyunca devam etmiştir.

ACR yanıtı

Tüm çalışmalarda 12 haftada plasebo, MTX veya adalimumab ile karşılaştırıldığında upadastinib ile tedavi edilen daha fazla hasta ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtı elde etmiştir (Tablo 5). Etkililik başlangıcına kadar geçen süre, ACR20 için daha yüksek yanıtlar, 1. hafta kadar erken bir sürede hızla görülmüştür. En az 3 yıl boyunca devam eden ACR20/50/70 yanıtlarıyla sürdürülebilir yanıt oranları (MTX'li veya MTX'siz) gözlenmiştir.

Upadastinib 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 5: 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 $\leq 3,2$ (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= Upadasitinib | | | | | | | | | | | |
| ^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND | | | | | | | | | | | |
| ^b SELECT-MONOTHERAPY | | | | | | | | | | | |
| ^c SELECT-EARLY | | | | | | | | | | | |
| ^d SELECT-COMPARE | | | | | | | | | | | |
| ^e Çoklu kontrollü p≤0,001 upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^f Çoklu kontrollü p≤0,01 upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^g Nominal p≤0,001 upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^h Nominal p≤0,001 upadasitinib ve adalimumab karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ⁱ Nominal p≤0,01 upadasitinib ve adalimumab karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^j Nominal p<0,05 upadasitinib ve adalimumab karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^k Nominal p≤0,01 upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması | | | | | | | | | | | |
| ^l Nominal p <0,05 upadasitinib 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 6). 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. Yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu, orijinal olarak tayin edilen 15 mg upadasitinib tedavisinde kalan hastalar için her iki çalışmada 96. haftaya kadar sürdürülmüştür (SELECT-COMPARE çalışmasında 327 hastadan ve SELECT-EARLY çalışmasında 238 hastadan elde edilen sonuçlara göre).

Tablo 6: 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 Sharp 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 | 0,03 ^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 | 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 karşılaştırıcılara kıyasla fiziksel fonksiyonda anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağlamıştır (bkz. Tablo 7). SELECT-COMPARE ve SELECT-EARLY çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre HAQ-DI'deki iyileşme, 15 mg upadasitinib ile orijinal olarak tayin edilen tedavide kalan hastalar için 3 yıl boyunca sürdürülmüştür.

Tablo 7: 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 | | | | | | | | | | | |
| 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 | | |

Kısaltmalar: ADA = Adalimumab; HAQ-DI = Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi; IR = Yetersiz yanıt veren; MTX = Metotreksat; PBO = Plasebo; UPA = Upadasitinib

^a Gösterilen veriler ortalamadır

^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.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

^h Nominal $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo veya MTX karşılaştırması

ⁱ Nominal $p \leq 0,01$ upadasitinib ve adalimumab karşılaştırması

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

Klinik çalışmalarda, upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda Kısa Form (36) Sağlık Anketi (SF-36) Fiziksel Bileşen Anketi 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, upadasitinib tedavisi uygulanan hastalarda plaseboya kıyasla yorgunlukta belirgin düzelmeler olduğu bildirilmiştir.

Psöriyatik artrit

Günde bir kez uygulanan upadasitinib 15 mg'ın etkililiği ve güvenliliği, orta ila şiddetli derecede aktif psöriyatik artritli 18 yaş ve üzerindeki hastalarda iki Faz 3 randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda Psöriyatik Artrit Sınıflandırma Kriterlerine (CASPAR) göre en az 6 ay aktif psöriyatik artrit, en az 3 hassas eklem ve en az 3 şişmiş eklem ve aktif plak psöriyazisi veya plak psöriyazisi öyküsü mevcut idi. Her iki çalışmada da primer sonlanım noktası, 12. haftada ACR20 yanıtı elde eden hastaların oranıydı.

SELECT-PsA 1, en az bir biyolojik olmayan DMARD'a yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan 1.705 hastada yapılan 24 haftalık bir çalışmaydı. Başlangıçta, hastaların 1.393'ü (%82) en az bir adet eş zamanlı biyolojik olmayan DMARD kullanıyordu. Hastaların 1.084'ü (%64) yalnızca eş zamanlı MTX alırken 311'i (%18) monoterapi almaktaydı. Hastalar günde bir kez upadasitinib 15 mg veya 30 mg, adalimumab veya plasebo almıştır. 24. haftada, plaseboya randomize edilen tüm hastalar kör bir şekilde günde bir kez upadasitinib 15 mg veya 30 mg'a geçiş yapmıştır. SELECT-PsA 1 çalışması, 5 yıla kadar devam eden uzun süreli bir uzatma dönemi içeriyordu.

SELECT-PsA 2, en az bir biyolojik DMARD'a yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan 642 hastada yapılan 24 haftalık bir çalışmaydı. Başlangıçta, hastaların 296'sı (%46) en az bir adet eş zamanlı biyolojik olmayan DMARD kullanıyordu. Hastaların 222'si (%35) yalnızca eş zamanlı MTX alırken 345'i (%54) monoterapi almaktaydı. Hastalar günde bir kez upadasitinib 15 mg veya 30 mg veya plasebo almıştır. 24. haftada, plaseboya randomize edilen tüm hastalar kör bir şekilde günde bir kez upadasitinib 15 mg veya 30 mg'a geçiş yapmıştır. SELECT-PsA 2 çalışması, 3 yıla kadar devam eden uzun süreli bir uzatma dönemi içeriyordu.

Klinik yanıt

Her iki çalışmada da, 12. haftada ACR20 yanıtı elde eden hastaların oranı, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (Tablo 8). Etkililiğin başlamasına kadar geçen sürenin, ölçütlerin tamamında kısa olduğu ve 2 hafta gibi kısa bir süre içerisinde ACR20 açısından daha iyi yanıtların görüldüğü tespit edilmiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi, plaseboya kıyasla, hassas/ağrılı ve şişmiş eklem sayıları, hasta ve hekim genel değerlendirmeleri, HAQ-DI, ağrı değerlendirmesi ve hsCRP de dahil olmak üzere bireysel ACR bileşenlerinde iyileşmeler sağlamıştır.

SELECT-PsA 1'de, 15 mg upadasitinib ile 12. haftada ACR20 yanıtı elde eden hastaların oranı açısından adalimumaba kıyasla eşdeğer etkililik sağlanmıştır, ancak adalimumaba üstünlük gösterilememiştir.

Her iki çalışmada da, primer ve kilit sekonder sonlanım noktaları açısından, tek başına veya metotreksat ile kombinasyon halinde tutarlı yanıtlar gözlenmiştir.

Upadasitinib 15 mg'ın etkililiği; başlangıç VKİ, başlangıç hsCRP ve önceki biyolojik olmayan DMARD sayısı (≤ 1 veya >1) da dahil olmak üzere, değerlendirilen alt gruplardan bağımsız şekilde gösterilmiştir.

Tablo 8: SELECT-PsA 1 ve SELECT-PsA 2'de klinik yanıt

| Çalışma | SELECT-PsA 1 biyolojik olmayan DMARD-IR | | | SELECT-PsA 2 bDMARD-IR | |
|---|--|--------------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | ADA 40 mg | PBO | UPA 15 mg |
| Tedavi Grubu | | | | | |
| N | 423 | 429 | 429 | 212 | 211 |
| ACR20, hastaların %'si (%95 GA) | | | | | |
| 12. Hafta | 36 (32, 41) | 71 (66, 75) ^f | 65 (61, 70) | 24 (18, 30) | 57 (50, 64) |
| Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) | 35 (28, 41) ^{d,e} | | - | 33 (24, 42) ^{d,e} | |
| 24. Hafta | 45 (40, 50) | 73 (69, 78) | 67 (63, 72) | 20 (15, 26) | 59 (53, 66) |
| 56. Hafta | | 74 (70, 79) | 69 (64, 73) | | 60 (53, 66) |
| ACR50, hastaların %'si (%95 GA) | | | | | |
| 12. Hafta | 13 (10, 17) | 38 (33, 42) | 38 (33, 42) | 5 (2, 8) | 32 (26, 38) |
| 24. Hafta | 19 (15, 23) | 52 (48, 57) | 44 (40, 49) | 9 (6, 13) | 38 (32, 45) |
| 56. Hafta | | 60 (55, 64) | 51 (47, 56) | | 41 (34, 47) |
| ACR70, hastaların %'si (%95 GA) | | | | | |
| 12. Hafta | 2 (1, 4) | 16 (12, 19) | 14 (11, 17) | 1 (0, 1) | 9 (5, 12) |
| 24. Hafta | 5 (3, 7) | 29 (24, 33) | 23 (19, 27) | 1 (0, 2) | 19 (14, 25) |
| 56. Hafta | | 41 (36, 45) | 31 (27, 36) | | 24 (18, 30) |
| MDA, hastaların %'si (%95 GA) | | | | | |
| 12. Hafta | 6 (4, 9) | 25 (21, 29) | 25 (21, 29) | 4 (2, 7) | 17 (12, 22) |
| 24. Hafta | 12 (9, 15) | 37 (32, 41) ^e | 33 (29, 38) | 3 (1, 5) | 25 (19, 31) ^e |
| 56. Hafta | | 45 (40, 50) | 40 (35, 44) | | 29 (23, 36) |
| Entezitin düzeldiği (LEI=0) hastaların %'si (%95 GA)^a | | | | | |
| 12. Hafta | 33 (27, 39) | 47 (42, 53) | 47 (41, 53) | 20 (14, 27) | 39 (31, 47) |
| 24. Hafta | 32 (27, 39) | 54 (48, 60) ^e | 47 (42, 53) | 15 (9, 21) | 43 (34, 51) |
| 56. Hafta | | 59 (53, 65) | 54 (48, 60) | | 43 (34, 51) |
| Daktilitin düzeldiği (LDI=0) hastaların %'si (%95 GA)^b | | | | | |
| 12. Hafta | 42 (33, 51) | 74 (66, 81) | 72 (64, 80) | 36 (24, 48) | 64 (51, 76) |
| 24. Hafta | 40 (31, 48) | 77 (69, 84) | 74 (66, 82) | 28 (17, 39) | 58 (45, 71) |
| 56. Hafta | | 75 (68, 82) | 74 (66, 82) | | 51 (38, 64) |
| PASI75, hastaların %'si (%95 GA)^c | | | | | |
| 16. Hafta | 21 (16, 27) | 63 (56, 69) ^e | 53 (46, 60) | 16 (10, 22) | 52 (44, 61) ^e |
| 24. Hafta | 27 (21, 33) | 64 (58, 70) | 59 (52, 65) | 19 (12, 26) | 54 (45, 62) |
| 56. Hafta | | 65 (59, 72) | 61 (55, 68) | | 52 (44, 61) |
| PASI90, hastaların %'si (%95 GA)^c | | | | | |
| 16. Hafta | 12 (8, 17) | 38 (32, 45) | 39 (32, 45) | 8 (4, 13) | 35 (26, 43) |
| 24. Hafta | 17 (12, 22) | 42 (35, 48) | 45 (38, 52) | 7 (3, 11) | 36 (28, 44) |
| 56. Hafta | | 49 (42, 56) | 47 (40, 54) | | 41 (32, 49) |
| <p>Kısaltmalar: ACR20 (veya 50 veya 70) = Amerikan Romatoloji Derneği \geq%20 (veya \geq%50 veya \geq% 70) iyileşme, ADA = Adalimumab; bDMARD = Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç; IR = Yetersiz yanıt veren hasta; MDA = Minimal hastalık aktivitesi; PASI75 (veya 90) = Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksinde \geq%75 (veya \geq%90) iyileşme; PBO = Plasebo; UPA = Upadastinib</p> <p>Randomize tedaviyi bırakan veya değerlendirme haftasına ait verileri eksik olan hastalar, analizlerde yanıt vermeyenler olarak imputasyon uygulanmıştır. 24./56. haftadaki MDA, entezit düzelmesi ve daktilit düzelmesine ilişkin olarak, 16. haftada kurtarma tedavisi verilen gönüllüler, analizlerde yanıt vermeyenler olarak imputasyon uygulanmıştır.</p> <p>^a Başlangıçta enteziti olan hastalarda (SELECT-PsA 1 için sırasıyla n=241, 270 ve 265, SELECT-PsA 2 için sırasıyla n=144 ve 133)</p> | | | | | |

^b Başlangıçta daktiliti olan hastalarda (SELECT-PsA 1 için sırasıyla n=126, 136 ve 127, SELECT-PsA 2 için sırasıyla n=64 ve 55)
^c Başlangıçta \geq %3 BSA psöriyazisi olan hastalarda (SELECT-PsA 1 için sırasıyla n=211, 214 ve 211, SELECT-PsA 2 için sırasıyla n=131 ve 130)
^d Primer sonlanım noktası:
^e Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması
^f Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve adalimumab karşılaştırması (eşdeğer etkililik testi)

Radyografik yanıt

SELECT-PsA 1'de, yapısal hasar progresyonunun inhibisyonu radyografik olarak değerlendirilmiş ve 24. haftada modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) ve bunun bileşenleri olan erozyon skoru ve eklem boşluğu daralma skorunda başlangıca kıyasla yaşanan değişim şeklinde ifade edilmiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi, 24. haftada yapısal eklem hasarı progresyonunda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla inhibisyon sağlamıştır (Tablo 9). Erozyon ve eklem boşluğu daralma skorlarının, skorların geneliyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Radyografik progresyon görülmeyen (mTSS'deki değişim $\leq 0,5$) hastaların oranının, 24. haftada plaseboya kıyasla upadasitinib 15 mg ile daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 9: SELECT-PsA 1'de radyografik değişimler

| Tedavi Grubu | PBO | UPA 15 mg | ADA 40 mg |
|--|-------------------|----------------------------------|---------------------|
| Modifiye Total Sharp Skoru, başlangıca kıyasla ortalama değişim (%95 GA) | | | |
| 24. Hafta | 0,25 (0,13, 0,36) | -0,04 (-0,16, 0,07) ^c | 0,01 (-0,11, 0,13) |
| 56. Hafta ^a | 0,44 (0,29, 0,59) | -0,05 (-0,20, 0,09) | -0,06 (-0,20, 0,09) |
| Radyografik progresyon görülmeyen hastaların oranı^b, % (%95 GA) | | | |
| 24. Hafta | 92 (89, 95) | 96 (94, 98) | 95 (93, 97) |
| 56. Hafta ^a | 89 (86, 92) | 97 (96, 99) | 94 (92, 97) |
| Kısaltmalar: ADA = Adalimumab; PBO = Plasebo; UPA = Upadasitinib ^a 56. haftadaki tüm plasebo verileri doğrusal ekstrapolasyon kullanılarak elde edilmiştir ^b Progresyon olmaması, mTSS'deki değişimin $\leq 0,5$ olması şeklinde tanımlanmıştır ^c Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması | | | |

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilişkili sonuçlar

SELECT-PsA 1'de, 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalar (-0,42 [%95 GA: -0,47, -0,37]), plaseboya kıyasla (-0,14 [%95 GA: -0,18, -0,09]), 12. haftada HAQ-DI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda iyileşme -0,34 olmuştur (%95 GA: -0,38, -0,29). SELECT-PsA 2'de, 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda (-0,30 [%95 GA: -0,37, -0,24]), plaseboya kıyasla (-0,10 [%95 GA: -0,16, -0,03]), 12. haftada HAQ-DI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Fiziksel fonksiyondaki iyileşme, her iki çalışmada da 56. haftaya kadar korunmuştur.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi SF-36v2 ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, upadasitinib 15 mg alan hastalar plaseboya kıyasla, 12. haftada Fiziksel Bileşen Özeti skorunda başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla iyileşme deneyimlemiştir. Her iki çalışmada da, başlangıca kıyasla gerçekleşen iyileşmeler 56. haftaya kadar devam etmiştir.

Her iki çalışmada da, upadasitinib 15 mg alan hastalarda plaseboya kıyasla, 12. haftada FACIT-F skoruyla ölçülen yorgunlukta başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Her iki çalışmada da, başlangıca kıyasla gerçekleşen iyileşmeler 56. haftaya kadar korunmuştur.

Başlangıçta psöriyatik spondilit, SELECT-PsA 1 ve SELECT-PsA 2'deki hastaların sırasıyla %31 ve %34'ünde bildirilmiştir. Upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen psöriyatik spondilitli hastalar plaseboya kıyasla, 24. haftada Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) skorlarında başlangıca kıyasla iyileşme göstermiştir. Her iki çalışmada da, başlangıca kıyasla yaşanan iyileşmeler 56. haftaya kadar korunmuştur.

Aksiyal spondiloartrit

Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit

Günde bir kez uygulanan 15 mg upadasitinibin etkililiği ve güvenliliği, aktif radyografik olmayan aksiyal spondiloartritli 18 yaş ve üzeri hastalarda yapılan randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) çalışması, en az iki NSAID'ye yetersiz yanıt vermiş ya da NSAID'lere karşı intoleransı veya kontrendikasyonu olan aktif radyografik olmayan aksiyal spondiloartritli 314 hastada yapılan 52 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalarda, artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyleriyle (normalin üst sınırının üstünde olması olarak tanımlanır) gösterildiği üzere objektif enflamasyon bulgularının ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sakroiliit mevcut olması ve sakroiliak eklemlerde yapısal hasara ilişkin herhangi kesin bir radyografik kanıt bulunmaması gerekli kılınmıştır. Hastalarda, taramada ve başlangıç vizitlerinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI) skorunun ≥ 4 ve 0 – 10 puanlık bir sayısal derecelendirme ölçeğinde (NRS) Toplam Sırt Ağrısına İlişkin Hasta Değerlendirmesi skorunun ≥ 4 olması olarak tanımlandığı üzere aktif hastalık saptanmıştır. Başlangıçta, hastalarda ortalama 9,1 yıldır radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit belirtileri vardır ve hastaların %29,1'i eş zamanlı bir csDMARD tedavisi almaktadır. Hastaların %32,9'unun bDMARD tedavisine yetersiz yanıt verdiği veya intolerans gösterdiği belirlenmiştir. Hastalar günde bir kez upadasitinib 15 mg veya plasebo almıştır. 52. haftada, plaseboya randomize edilen tüm hastalar, günde bir kez 15 mg upadasitinibe geçiş yapmıştır. Primer sonlanım noktası, 14. haftada Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği 40 (ASAS40) yanıtı elde edilen hastaların oranı olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, 2 yıla kadar devam eden uzun süreli bir uzatma dönemini içermiştir. Şimdiye dek, yalnızca 14. haftaya kadar elde edilen etkililik verileri mevcuttur ve sunulmuştur.

Klinik yanıt

SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) çalışmasında, 14. haftada plaseboya kıyasla 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastaların anlamlı düzeyde daha büyük bir kısmında ASAS40 yanıtı elde edilmiştir (Tablo 10). 2. haftadan 14. haftaya kadar tüm zaman noktalarında tedavi grupları arasında sayısal bir fark gözlemlenmiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi, 14. haftada plaseboya kıyasla bireysel ASAS bileşenlerinde (hastalık aktivitesine ilişkin hasta genel değerlendirme, toplam sırt ağrısı değerlendirme, enflamasyon ve fonksiyon) ve hsCRP dahil olmak üzere hastalık aktivitesine ilişkin diğer ölçütlerde iyileşmelerle sonuçlanmıştır.

Upadasitinib 15 mg'in etkililiği; cinsiyet, başlangıçtaki VKİ, radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit semptomlarının süresi, başlangıçtaki hsCRP, MRG sakroiliit ve daha önceki bDMARD kullanımını içeren alt gruplarda gösterilmiştir.

Tablo 10 SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) Çalışmasında Klinik Yanıt

| Tedavi Grubu | PBO | UPA 15 mg |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| N | 157 | 156 |
| ASAS40, hastaların oranı (%) (%95 GA) ^a | | |
| 14. Hafta | 22,5 (16, 29,1) | 44,9 (37,1, 52,7) |
| Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) | 22,2 (12,1, 32,3) ^b | |
| ASAS20, hastaların oranı (%) (%95 GA) ^a | | |
| 14. Hafta | 43,8 (36, 51,5) | 66,7 (59,3, 74,1) ^b |
| ASAS Kısmi Remisyon, hastaların oranı (%) (%95 GA) | | |
| 14. Hafta | 7,6 (3,5, 11,8) | 18,6 (12,5, 24,7) ^c |
| BASDAI 50, hastaların oranı (%) (%95 GA) | | |
| 14. Hafta | 22,1 (15,5, 28,6) | 42,3 (34,6, 50,1) ^b |
| ASDAS-CRP'de başlangıca göre elde edilen değişiklik (%95 GA) | | |
| 14. Hafta | -0,71 (-0,85, -0,56) | -1,36 (-1,50, -1,21) ^b |
| ASDAS İnaktif Hastalık, hastaların oranı (%) (%95 GA) | | |
| 14. Hafta | 5,2 (1,7, 8,7) | 14,1 (8,6, 19,6) ^c |
| ASDAS Düşük Hastalık Aktivitesi, hastaların oranı (%) (%95 GA) | | |
| 14. Hafta | 18,3 (12,2, 24,4) | 42,3 (34,6, 50,1) ^b |
| Kısaltmalar: ASAS20 (veya ASAS40) = Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği Ölçeğinde \geq %20 (veya \geq %40) iyileşme; ASDAS-CRP = Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru C-Reaktif Protein; BASDAI = Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi; PBO = Plasebo; UPA = Upadasitinib | | |
| ^a ASAS20 (ASAS40) yanıtı, başlangıca göre 4 alanın (Hasta Global, Toplam Sırt Ağrısı, Fonksiyon ve Enflamasyon) \geq 3'ünde \geq %20 (\geq %40) oranında iyileşme veya \geq 1 (\geq 2) birimlik (0 ila 10 aralığında) mutlak iyileşme elde edilmesi ve potansiyel geriye kalan alanda herhangi bir kötüleşme görülmemesi (ASAS20 için \geq %20'lik ve \geq 1 birimlik kötüleşme ya da ASAS40 için $>$ 0 birimlik kötüleşme şeklinde tanımlanmıştır) olarak tanımlanmıştır. | | |
| ^b Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması | | |
| ^c Çoklu kontrollü $p \leq 0,01$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması | | |
| İkili sonlanım noktaları açısından, sonuçlar, çoklu impütasyon ile birlikte uygulanan yanıt vermeyen hasta impütasyonuna dayanmaktadır. Sürekli sonlanım noktaları açısından, sonuçlar, tekrarlanan ölçümler karma etki modelleri analizi kullanılarak başlangıca göre elde edilen en küçük kareler ortalama değişikliğine dayanmaktadır. | | |

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilişkili sonuçlar

Upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalar, 14. haftada BASFI indeksiyle değerlendirildiği üzere plaseboya kıyasla başlangıca göre fiziksel fonksiyon bakımından anlamlı iyileşme göstermiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalar, 14. haftada plaseboya kıyasla toplam sırt ağrısı ve noktural sırt ağrısı bakımından anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalar, 14. haftada plaseboya kıyasla ASQoL ve ASAS Sağlık İndeksiyle ölçüldüğü üzere sırasıyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve genel sağlık bakımından anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Objektif enflamasyon ölçütü:

Enflamasyon bulguları MRG ile değerlendirilmiş ve sakroiliak eklemlerin Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu (SPARCC) skorundaki başlangıca göre elde edilen değişiklik olarak ifade edilmiştir. 14. haftada, 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla sakroiliak eklemlerdeki enflamasyon bulgularında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Ankilozan spondilit (AS, radyografik aksiyal spondiloartrit)

Günde bir kez uygulanan 15 mg upadasitinibin etkililiği ve güvenliliği, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ≥ 4 ve Hastanın Toplam Sırt Ağrısı Değerlendirmesi skoru ≥ 4 'e göre aktif ankilozan spondiliti olan 18 yaş ve üzerindeki hastalarda randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 2 yıla kadar devam eden uzun süreli bir uzatma dönemi içeriyordu.

SELECT-AXIS 1, en az iki non-steroid anti-enflamatuvar ilaca (NSAID'ler) yetersiz yanıt veren veya NSAID'lere karşı intoleransı bulunan veya NSAID'lerin kontrendike olduğu ve daha önce biyolojik DMARD'lara maruz kalmamış 187 ankilozan spondilit hastasında yapılan 14 haftalık bir çalışmaydı. Başlangıçta, hastaların ortalama ankilozan spondilit semptom süresi 14,4 yıldır ve hastaların yaklaşık %16'sı eş zamanlı bir csDMARD kullanıyordu. Hastalar günde bir kez 15 mg upadasitinib veya plasebo almıştır. 14. haftada, plaseboya randomize edilen tüm hastalar, günde bir kez upadasitinib 15 mg'a geçiş yapmıştır. Primer sonlanım noktası, 14. haftada Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği 40 (ASAS40) yanıtı elde eden hastaların oranıydı.

SELECT-AXIS 2 (AS), daha önce DMARD'lara maruz kalmış 420 ankilozan spondilit hastasında yapılan (%77,4'ü bir TNF inhibitörü veya interlökin-17 inhibitörü (IL-17i) için etkisizlik yaşamıştı; %30,2'sinin intoleransı vardı; %12,9'unda daha önce ilaç maruziyeti vardı, ancak iki bDMARD'a karşı etkililik eksikliği yoktu) 14 haftalık bir çalışmaydı. Başlangıçta, hastaların ortalama ankilozan spondilit semptom süresi 12,8 yıldır ve hastaların yaklaşık %31'i eş zamanlı bir csDMARD kullanıyordu. Hastalar günde bir kez 15 mg upadasitinib veya plasebo almıştır. 14. haftada, plaseboya randomize edilen tüm hastalar, günde bir kez upadasitinib 15 mg'a geçiş yapmıştır. Primer sonlanım noktası, 14. haftada Uluslararası SpondiloArtrit Değerlendirme Derneği 40 (ASAS40) yanıtı elde eden hastaların oranıydı.

Klinik yanıt

Her iki çalışmada, 14. haftada ASAS40 yanıtı elde eden hastaların oranı, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (Tablo 11). ASAS40 için 2. haftada SELECT-AXIS 1'deki ve 4. haftada SELECT-AXIS 2'deki tedavi grupları arasında sayısal bir fark gözlenmiştir.

Upadasitinib 15 mg ile tedavi, plaseboya kıyasla, 14. haftada bireysel ASAS bileşenlerinde (hasta genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi, toplam sırt ağrısı değerlendirmesi, enflamasyon ve fonksiyon) ve hsCRP da dahil olmak üzere diğer hastalık aktivitesi ölçütlerinde iyileşme sağlamıştır.

Upadasitinib 15 mg'ın etkililiği, cinsiyet, başlangıç VKİ, AS semptomlarının süresi ve başlangıç hsCRP ve daha önce bDMARD kullanımını da dahil olmak üzere, değerlendirilen alt gruplardan bağımsız şekilde gösterilmiştir.

Tablo 11: Klinik yanıt

| Çalışma | SELECT-AXIS 1 bDMARD-Naif | | SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR | |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | PBO | UPA 15 mg |
| Tedavi Grubu | | | | |
| N | 94 | 93 | 209 | 211 |
| ASAS40, hastaların %'si (%95 GA)^a | | | | |
| 14. Hafta | 25,5 (16,7, 34,3) | 51,6 (41,5, 61,8) | 18,2 (13, 23,4) | 44,5 (37,8, 51,3) |
| Plaseboya kıyasla fark (%95 GA) | 26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c} | | 26,4 (17,9, 34,9) ^c | |
| ASAS20, hastaların %'si (%95 GA)^a | | | | |
| 14. Hafta | 40,4 (30,5, 50,3) | 64,5 (54,8, 74,2) ^c | 38,3 (31,7, 44,9) | 65,4 (59, 71,8) ^c |
| ASAS Kısmi Remisyon, hastaların %'si (%95 GA) | | | | |
| 14. Hafta | 1,1 (0, 3,1) | 19,4 (11,3, 27,4) ^c | 4,3 (1,6, 7,1) | 17,5 (12,4, 22,7) ^c |
| BASDAI 50, hastaların %'si (%95 GA) | | | | |
| 14. Hafta | 23,4 (14,8, 32) | 45,2 (35, 55,3) ^d | 16,7 (11,7, 21,8) | 43,1 (36,4, 49,8) ^c |
| ASDAS-CRP'de başlangıca kıyasla değişim (%95 GA) | | | | |
| 14. Hafta | -0,54 (-0,71, -0,37) | -1,45 (-1,62, -1,28) ^c | -0,49 (-0,62, -0,37) | -1,52 (-1,64, -1,39) ^c |
| ASDAS İnaktif Hastalık, hastaların %'si (%95 GA) | | | | |
| 14. Hafta | 0 | 16,1 (8,7, 23,6) ^e | 1,9 (0,1, 3,8) | 12,8 (8,3, 17,3) ^c |
| ASDAS Düşük Hastalık Aktivitesi, hastaların %'si (%95 GA)^f | | | | |
| 14. Hafta | 10,6 (4,4, 16,9) | 49,5 (39,3, 59,6) ^c | 10,1 (6, 14,2) | 44,1 (37,4, 50,8) ^c |
| ASDAS'da Majör İyileşme, hastaların %'si (%95 GA) | | | | |
| 14. Hafta | 5,3 (0,8, 9,9) | 32,3 (22,8, 41,8) ^c | 4,8 (1,9, 7,7) | 30,3 (24,1, 36,5) ^c |

Kısaltmalar: ASAS20 (veya ASAS40) = Uluslararası Spondilo Artrit Değerlendirme Derneğinde ≥ 20 (veya ≥ 40) iyileşme; ASDAS-CRP = Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru C-Reaktif Protein; BASDAI = Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi; PBO = Plasebo; UPA = Upadasitinib

^a ASAS20 (ASAS40) yanıtı, başlangıca kıyasla 4 alanın (Hasta Global, Toplam Sırt Ağrısı, Fonksiyon ve İnflamasyon) ≥ 3 'ünde ≥ 20 'lik (≥ 40) iyileşme ya da ≥ 1 (≥ 2) birimlik (0 ila 10 aralığında) mutlak iyileşme ve potansiyel geriye kalan alanda kötüleşme (ASAS20 için ≥ 20 'lik ve ≥ 1 birimlik kötüleşme ya da ASAS40 için > 0 birimlik kötüleşme şeklinde tanımlanmıştır) yaşanmaması şeklinde tanımlanmıştır.

^b Primer sonlanım noktası

^c Çoklu kontrollü $p \leq 0,001$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması

^d Çoklu kontrollü $p \leq 0,01$ upadasitinib ve plasebo karşılaştırması

^e Karşılaştırma çoklu kontrollü değildir

^f SELECT-AXIS 1 için post-hoc analiz, çoklu kontrollü değildir

İkili sonlanım noktalarına ilişkin olarak, 14. hafta sonuçları yanıt vermeyen hastaların imputasyonu (SELECT-AXIS 1) ve çoklu imputasyon bağlamında yanıt vermeyen hastaların imputasyonuna (SELECT-AXIS 2 [AS]) dayanmaktadır. Sürekli sonlanım noktalarına ilişkin olarak, 14. hafta sonuçları, tekrarlanan ölçüm analizine yönelik karma modeller kullanılarak elde edilen, başlangıca kıyasla en küçük kareler ortalama değişimine dayanmaktadır.

SELECT-AXIS 1'de etkililik, Tablo 11'de sunulan sonlanım noktaları ile değerlendirildiği üzere 2 yıl boyunca sürdürülmüştür.

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlar

Her iki çalışmada, 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalar, plaseboya kıyasla, 14. haftada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda başlangıca kıyasla yaşanan değişimle anlamlı iyileşme göstermiştir. SELECT-AXIS 1'de BASFI'deki iyileşme 2 yıl boyunca sürdürülmüştür.

SELECT-AXIS 2'de (AS), 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalar, plaseboya kıyasla, 14. haftada toplam sırt ağrısı ve noktürnal sırt ağrısında anlamlı iyileşme göstermiştir.

SELECT-AXIS 2'de (AS), 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalar, plaseboya kıyasla, 14. haftada sırasıyla ASQoL ve ASAS Sağlık İndeksi ile ölçüldüğü üzere sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde ve genel sağlıkta anlamlı iyileşme göstermiştir.

Entezit

SELECT-AXIS 2'de (AS), 15 mg upadasitinib ile tedavi edilen, önceden var olan enteziti bulunan hastalar (n=310), plaseboya kıyasla, 14. haftada Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skorunda (MASES) başlangıca kıyasla yaşanan değişimle ölçülen entezitte anlamlı iyileşme göstermiştir.

Spinal mobilite

SELECT-AXIS 2'de (AS), upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalar, plaseboya kıyasla 14. haftada Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi'ndeki (BASMI) başlangıca kıyasla yaşanan değişimle ölçülen spinal mobilitede anlamlı iyileşme göstermiştir.

Objektif enflamasyon ölçütü

Enflamasyon belirtileri MRG ile değerlendirilmiş ve omurgaya yönelik SPARCC skorunda başlangıca kıyasla yaşanan değişim şeklinde ifade edilmiştir. Her iki çalışmada 14. haftada, upadasitinib 15 mg ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla, omurgadaki enflamatuvar belirtilerde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. SELECT-AXIS 1'de, MRG ile değerlendirildiği gibi enflamasyondaki iyileşme 2 yıl boyunca sürdürülmüştür.

Atopik dermatit

Günde bir kez upadasitinib 15 mg ve 30 mg'ın etkililiği ve güvenliliği randomize üç faz 3, çift kör, çok merkezli çalışmalarda (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 ve AD UP) toplam 2.584 hastada (12 yaş ve üzeri) değerlendirilmiştir. Upadasitinib, topikal ilaç(lar) ile yeterince kontrol edilemeyen orta veya şiddetli atopik dermatiti (AD) olan 344 adolesan ve 2.240 yetişkin hastada değerlendirilmiştir. Başlangıçta, hastalar şunların tümüne sahip olmalıydı: 0'dan 4'e artan bir şiddet ölçeğinde genel AD değerlendirmesinde (eritem, endürasyon/papülasyon ve sızma/kabuklanma) Araştırmacının Global Değerlendirmesi (vIGA-AD) skoru ≥ 3 , Egzama Alanı ve Şiddeti Endeksi (EASI) skoru ≥ 16 (4 farklı vücut bölgesinde eritem, ödem/papülasyon, çizikler ve likenifikasyonun kapsamını ve şiddetini değerlendiren kompozit skor), minimum vücut yüzey alanı (BSA) ≥ 10 tutulumu ve haftalık ortalama En Kötü Kaşıntı Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) ≥ 4 .

Her üç çalışmada da, hastalar 16 hafta boyunca günde bir kez 15 mg, 30 mg veya eşleşen plasebo dozlarında upadasitinib almıştır. AD UP çalışmasında, hastalar aynı zamanda eş zamanlı topikal kortikosteroidler (TCS) de almıştır. Çift kör periyodun tamamlanmasının ardından, başlangıçta upadasitinibe randomize edilen hastalar, 260. haftaya kadar aynı dozu almaya devam etmiştir. Plasebo grubundaki hastalar, 260. haftaya kadar 15 mg veya 30 mg upadasitinib almak için 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir.

Başlangıç özellikleri

Monoterapi çalışmalarında (MEASURE UP 1 ve 2), hastaların %50'si başlangıç vIGA-AD skor 3 (orta) ve hastaların %50'sinde başlangıç vIGA-AD skor 4 (şiddetli) görülmüştür. Ortalama başlangıç EASI skoru 29,3 idi ve ortalama başlangıç haftalık ortalama En Kötü Kaşıntı NRS 7,3 idi. Eş zamanlı TCS çalışmasında (AD UP), hastaların %47,1'inde başlangıç vIGA-AD skor 3 (orta) ve hastaların %52,9'unda başlangıç vIGA-AD skor 4 (şiddetli) görülmüştür. Ortalama

başlangıç EASI skoru 29,7 idi ve ortalama başlangıç haftalık ortalama Çok Şiddetli Kaşıntı NRS skoru 7,2 idi.

Klinik yanıt

Monoterapi (MEASURE UP 1 VE MEASURE UP 2) ve Eş Zamanlı TCS (AD UP) çalışmaları

15 mg veya 30 mg upadastinib ile tedavi edilen anlamlı ölçüde daha yüksek oranda hastada 16. haftada plaseboya kıyasla vIGA-AD 0 veya 1, EASI 75 veya En Kötü Kaşıntı NRS ölçeğinde ≥ 4 puanlık bir iyileşme elde edilmiştir. Deri klirensi ve kaşıntı bakımından da hızlı iyileşmeler elde edilmiştir (bkz. Tablo 12).

Şekil 1'de, MEASURE UP 1 ve 2 çalışmaları için sırasıyla 16. haftaya kadar EASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı ve En Kötü Kaşıntı NRS skorunda başlangıca göre elde edilen ortalama yüzde değişiklik gösterilmektedir.

Tablo 12: Upadastinibe ilişkin etkililik sonuçları

| Çalışma | MEASURE UP 1 | | | MEASURE UP 2 | | | AD UP | | |
|---|---------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | UPA 30 mg | PBO | UPA 15 mg | UPA 30 mg | PBO + TCS | UPA 15 mg + TCS | UPA 30 mg + TCS |
| Randomize edilen gönüllü sayısı | 281 | 281 | 285 | 278 | 276 | 282 | 304 | 300 | 297 |
| 16. Hafta sonlanım noktaları, yanıt veren hasta oranı (%95 GA) | | | | | | | | | |
| vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (ortak primer) | 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 (ortak primer) | 16 (12,21) | 70 ^d (64,75) | 80 ^d (75,84) | 13 (9,17) | 60 ^d (54,66) | 73 ^d (68,78) | 26 (21,31) | 65 ^d (59,70) | 77 ^d (72,82) |
| EASI 90 ^a | 8 (5,11) | 53 ^d (47,59) | 66 ^d (60,71) | 5 (3,8) | 42 ^d (37,48) | 58 ^d (53,64) | 13 (9,17) | 43 ^d (37,48) | 63 ^d (58,69) |
| EASI 100 ^a | 2 (0,3) | 17 ^d (12,21) | 27 ^d (22,32) | 1 (0,2) | 14 ^d (10,18) | 19 ^d (14,23) | 1 (0,3) | 12 ^e (8,16) | 23 ^d (18,27) |
| En Kötü Kaşıntı NRS ^c (≥ 4 puanlık iyileşme) | 12 (8,16) | 52 ^d (46,58) | 60 ^d (54,66) | 9 (6,13) | 42 ^d (36,48) | 60 ^d (54,65) | 15 (11,19) | 52 ^d (46,58) | 64 ^d (58,69) |
| Erken başlangıç sonlanım noktaları, yanıt veren hasta oranı (%95 GA) | | | | | | | | | |
| EASI 75 ^a (2. Hafta) | 4 (1,6) | 38 ^d (32,44) | 47 ^d (42,53) | 4 (1,6) | 33 ^d (27,39) | 44 ^d (38,50) | 7 (4,10) | 31 ^d (26,36) | 44 ^d (38,50) |

| | | | | | | | | | |
|--|------------|----------------------------|----------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|------------|---------------------------|----------------------------|
| En Kötü Kaşıntı NRS (1. haftada ≥ 4 puanlık iyileşme) ^{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) |
|--|------------|----------------------------|----------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|------------|---------------------------|----------------------------|

Kısaltmalar: UPA= Upadastinib (RINVOQ); PBO = Plasebo

Kurtarma tedavisi verilen veya verileri eksik olan gönüllüler 'yanıt vermeyen hasta' olarak değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda 16. haftada kurtarma tedavisine rağmen EASI 75 ve vIGA-AD 0/1 kriterlerine yanıtız olarak değerlendirilen hastaların sayısı ve yüzdesi; MEASURE UP 1 çalışmasında 132 (%47), 31 (%11) ve 15 (%5,6), MEASURE UP 2 çalışmasında 119 (%42,8), 24 (%8,7) ve 16 (%5,7), AD UP çalışmasında 78 (%25,7), 15 (%5) ve 14 (%4,7) olarak görülmüştür.

^a Randomize edilen gönüllü sayısına dayanmaktadır

^b Yanıt veren hasta, skorları 0-4 puan arasında değişen sıralı bir ölçekte ≥ 2 puanlık bir azalma ile vIGA-AD skoru 0 veya 1 puan ("temiz" ya da "neredeyse temiz") olan hasta olarak tanımlanmıştır

^c Değerlendirme için uygun olan hasta alt kümesinde gösterilen sonuçlar (başlangıçta En Kötü Kaşıntı NRS skoru ≥ 4 puan olan hastalar)

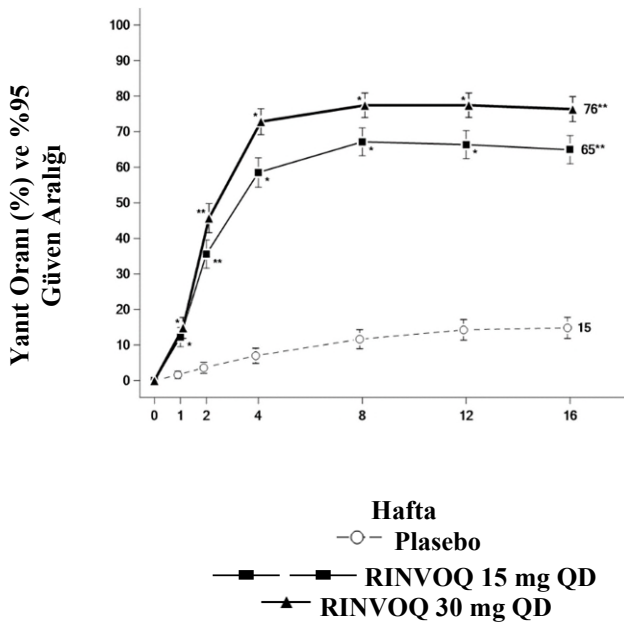
^d Plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlıdır; $p < 0,001$

^e Çokluk kontrolü yapılmaksızın plaseboya karşı $p < 0,001$

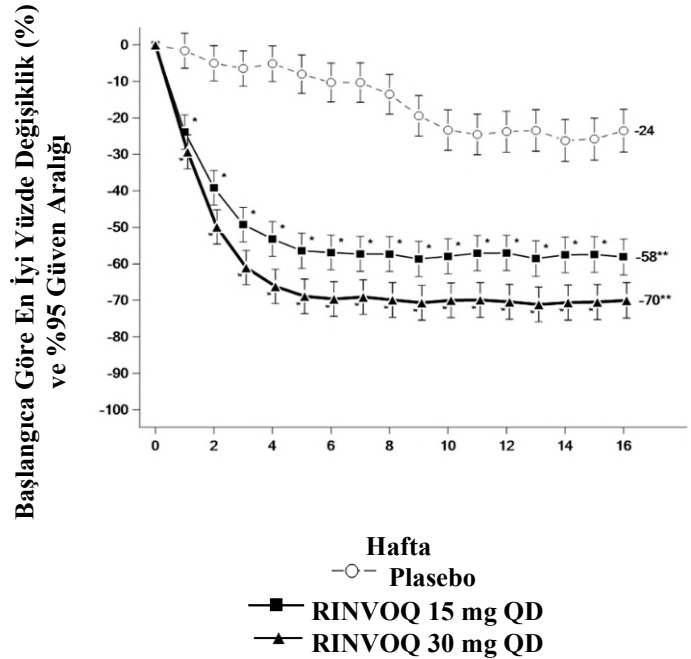
^f MEASURE UP 1 ve 2 çalışmalarında, plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler, 15 mg upadastinib tedavisine başlandıktan 2 gün sonra ve 15 mg upadastinib tedavisine başlandıktan 1 gün sonra gibi erken bir zamanda görülmüştür.

Şekil 1: MEASURE UP 1 ve MEASURE UP 2 çalışmalarında EASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı ve En Kötü Kaşıntı NRS skorunda başlangıca göre elde edilen ortalama yüzde değişiklik

**Aşağıdakilerin elde edildiği hastaların oranı:
EASI 75 yanıtı**



En Kötü Kaşıntı NRS skorunda başlangıca göre elde edilen ortalama yüzde değişiklik



*: Çokluk kontrolü yapılmaksızın plaseboya karşı $p < 0,001$

** : Plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlıdır; $p < 0,001$

Alt gruplardaki tedavi etkileri (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet, ırk ve daha önce immünosupresanlarla sistemik tedavi geçmişi), genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlı olmuştur.

15 mg veya 30 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada elde edilen sonuçlar 52. hafta boyunca korunmaya devam etmiştir.

Yaşam kalitesi/hasta tarafından bildirilen sonuçlar

Tablo 13: 16. haftada upadasitinibe ilişkin olarak hasta tarafından bildirilen sonuçlar

| Çalışma | MEASURE UP 1 | | | MEASURE UP 2 | | |
|--|---------------|----------------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | UPA 30 mg | PBO | UPA 15 mg | UPA 30 mg |
| Tedavi grubu | | | | | | |
| Randomize edilen hasta sayısı | 281 | 281 | 285 | 278 | 276 | 282 |
| % yanıt verenler (%95 GA) | | | | | | |
| ADerm-SS Deride Ağrı (≥ 4 puanlık iyileşme) ^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 Uyku (≥ 12 puanlık iyileşme) ^{a,b} | 13 (9,18) | 55 ^e (48,62) | 66 ^e (60,72) | 12 (8,17) | 50 ^e (44,57) | 62 ^e (56,69) |
| DLQI 0/1 ^c | 4 (2,7) | 30 ^e (25,36) | 41 ^e (35,47) | 5 (2,7) | 24 ^e (19,29) | 38 ^e (32,44) |
| HADS Anksiyete <8 ve HADS Depresyon < 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>Kısaltmalar: UPA= upadasitinib (RINVOQ); PBO = Plasebo; DLQI = Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; HADS = Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Kurtarma tedavisi verilen veya verileri eksik olan gönüllüler 'yanıt vermeyen hasta' olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen eşik değerleri, klinik olarak önemli minimum önemli farklılığa (MCID) karşılık gelmektedir ve yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır. ^a Değerlendirme için uygun olan hasta alt kümesinde gösterilen sonuçlar (başlangıçtaki değerlendirme skoru > MCID olan hastalar) ^b ADerm-IS Uyku ölçeği; uykuya dalma güçlüğü, uykunun etkisini ve geceleri AD nedeniyle uyanma durumunu değerlendirir. ^c Değerlendirme için uygun olan hasta alt kümesinde gösterilen sonuçlar (başlangıçta DLQI skoru ≥ 1 puan olan hastalar) ^d Değerlendirme için uygun olan hasta alt kümesinde gösterilen sonuçlar (başlangıçta HADS Anksiyete skoru ≥ 8 puan veya HADS Depresyon skoru ≥ 8 puan olan hastalar) ^e Plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlıdır; p < 0,001</p> | | | | | | |

Ülseratif kolit

Upadasitinibin etkililiği ve güvenliliği, şu üç çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir: İki adet birbirinin kopyası olan indüksiyon çalışması UC-1 (U-ACHIEVE İndüksiyon) ile UC-2 (U-ACCOMPLISH) ve bir idame çalışması UC-3 (U-ACHIEVE İdame).

Hastalık şiddeti belirlenirken, 0 ile 9 arasında değişen ve her biri 0 (normal) ile 3 (en şiddetli) arasında skorlanan üç alt skoru olan, uyarlanmış Mayo skoru (aMS, Hekimin Global

Değerlendirmesi hariç Mayo skorlama sistemi) baz alınmıştır: Dışkı sıklığı alt skoru (SFS), rektal kanama alt skoru (RBS) ve merkezi olarak değerlendirilen endoskopi alt skoru (ES).

İndüksiyon çalışmaları (UC-1 ve UC-2)

UC-1 ve UC-2 çalışmalarında, 988 hasta (sırasıyla 473 ve 515 hasta), 8 hafta boyunca günde bir kez upadastinib 45 mg veya plasebo almak üzere 2:1 oranında tedavi kollarına randomize edilmiş ve etkililik analizine dahil edilmiştir. Kaydedilen tüm hastalarda 2 veya 3 ES skoru ile birlikte 5 ila 9 arasında bir aMS skoru şeklinde tanımlanan orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit vardı ve geçmiş konvansiyonel ve/veya biyolojik tedaviye yetersiz yanıt, yanıt kaybı veya intolerans da dahil olmak üzere geçmiş tedavi başarısızlığı gösterilmişti. Hastaların sırasıyla %52'sinde (246/473) ve %51'inde (262/515) geçmişte en az 1 biyolojik tedavi altında tedavi başarısızlığı (geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı) görülmüştür. Hastaların sırasıyla %48'inde (227/473) ve %49'unda (253/515) geçmişte konvansiyonel tedavi altında tedavi başarısızlığı görülürken biyolojik tedavi altında (geçmişte biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış olanlar) görülmemiştir.

UC-1 ve UC-2 çalışmalarında başlangıçta sırasıyla hastaların %39 ve %37'si kortikosteroidler, %1,1 ve %0,6'sı metotreksat ve %68 ve %69'u aminosalisilatlar almaktaydı. Bu çalışmalar sırasında eş zamanlı tiopurin kullanımına izin verilmemiştir. Hastaların hastalık şiddeti hastaların %61 ve %60'ında orta dereceli (aMS ≥ 5 , ≤ 7) ve hastaların %39 ve %40'ında şiddetli (aMS > 7) idi.

Primer sonlanım noktası olarak, 8. haftada her aMS'e göre klinik remisyon araştırılmıştır. Tablo 14'te; klinik yanıt, mukozal iyileşme, histolojik-endoskopik mukozal iyileşme ve derin mukozal iyileşme de dahil olmak üzere primer ve kilit sekonder sonlanım noktaları gösterilmektedir.

Tablo 14: UC-1 ve UC-2 indüksiyon çalışmalarında 8. haftada primer ve kilit sekonder sonlanım son noktalarına ulaşan hastaların oranı

| Sonlanım Noktası | UC-1 (U-ACHIEVE) | | | UC-2 (U-ACCOMPLISH) | | |
|---|---------------------|-----------------------|--|------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| | PBO N=154 | UPA 45 mg N=319 | Tedaviler Arası Fark (%95 GA) | PBO N=174 | UPA 45 mg N=341 | Tedaviler arası fark (%95 GA) |
| Klinik remisyon^a | %4,8 | %26,1 | %21,6* (15,8,27,4) | %4,1 | %33,5 | %29* (23,2, 34,7) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %0,4 | %17,9 | %17,5 | %2,4 | %29,6 | %27,1 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %9,2 | %35,2 | %26 | %5,9 | %37,5 | %31,6 |
| Klinik yanıt^b | %27,3 | %72,6 | %46,3* (38,4,54,2) | %25,4 | %74,5 | %49,4* (41,7,57,1) |
| Önceki biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %12,8 | %64,4 | %51,6 | %19,3 | %69,4 | %50,1 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %42,1 | %81,8 | %39,7 | %31,8 | %79,8 | %48 |
| Mukozal iyileşme^c | %7,4 | %36,3 | %29,3* (22,6,35,9) | %8,3 | %44 | %35,1* (28,6, 41,6) |

| | | | | | | |
|---|-------|-------|----------------------|------|-------|------------------------|
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %1,7 | %27 | %25,3 | %4,8 | %37,1 | %32,3 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %13,2 | %46,8 | %33,6 | %12 | %51,2 | %39,2 |
| Histolojik-endoskopik mukozal iyileşme^d | %6,6 | %30,1 | %23,7* (17,5, 30) | %5,9 | %36,7 | %30,1* (24,1, 36,2) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %1,4 | %22,7 | %21,3 | %4,6 | %30,7 | %26,1 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %11,8 | %38,2 | %26,4 | %7,2 | %42,9 | %35,7 |
| Derin mukozal iyileşme^e | %1,3 | %10,7 | %9,7* (5,7, 13,7) | %1,7 | %13,5 | %11,3* (7,2, 15,3) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | 0 | %6,5 | %6,5 | %1,1 | %9,2 | %8,1 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %2,6 | %15,4 | %12,8 | %2,4 | %17,9 | %15,5 |

Kısaltmalar: PBO = Plasebo; UPA= Upadasitinib; aMS = 0 ile 9 arasında değişen ve her biri 0 (normal) ile 3 (en şiddetli) arasında puanlanan üç alt puanı olan Mayo Puanlama sistemine (Physician's Global Assessment hariç) dayalı uyarlanmış Mayo Puanı: Dışkı sıklığı alt puanı (SFS), rektal kanama alt skoru (RBS) ve merkezi olarak incelenen bir endoskopi alt skoru (ES).

⁺ UC-1 ve UC-2'de "Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu" hastalarının sayısı sırasıyla plasebo grubunda 78 ve 89 ve upadasitinib 45 mg grubunda 168 ve 173'tür; UC-1 ve UC-2'de "Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış" hasta sayısı plasebo grubunda sırasıyla 76 ve 85 ve upadasitinib 45 mg grubunda 151 ve 168'dir.

*p <0,001, ayarlanmış tedaviler arası fark (%95 GA)

^a AMS'e göre: Başlangıçta SFS ≤ 1 veya daha az, RBS = 0, ES ≤ 1, friabilite olmadan

^b AMS'ye göre: Başlangıca kıyasla ≥ 2 puanlık ve ≥ %30'luk azalma ve başlangıca kıyasla RBS'de ≥ 1 azalma veya mutlak RBS'nin ≤ 1 olması.

^cES ≤ 1, friabilite olmadan

^d Friabilite olmadan ES ≤ 1 ve Geboes skoru ≤ 3,1 (kriptlerin < %5'inde nötrofil infiltrasyonunu, kript yıkımının olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusunun olmadığını gösterir.)

^e ES = 0, Geboes skoru < 2 (kriptlerde veya lamina propria nötrofil olmadığına ve eozinofilde artış olmadığını, kript yıkımının olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusunun olmadığını gösterir.)

Hastalık aktivitesi ve semptomları

Kısmi uyarlanmış Mayo skoru (paMS), SFS ve RBS'den oluşmaktadır. Her paMS'e göre klinik yanıt, başlangıca kıyasla ≥1 puanlık ve ≥%30'luk bir azalma ve RBS'de ≥1 azalma veya mutlak RBS'nin ≤1 olması şeklinde tanımlanmaktadır. 2 hafta kadar erken bir dönemde her paMS'ye göre plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür (UC-1: %60,1'e karşı %27,3 ve UC-2: %63,3'e karşı %25,9).

Uzatılmış indüksiyon

UC-1 ve UC-2'de günde bir kez 45 mg upadasitinib ile 8 haftalık tedaviden sonra klinik yanıt elde edilemeyen toplam 125 hasta, 8 haftalık açık etiketli uzatılmış indüksiyon dönemine girmiştir. Bu ilave 8 haftalık (toplam 16 hafta) günde bir kez 45 mg upadasitinib tedavisinin ardından, hastaların %48,3'ünde her bir aMS'e göre klinik yanıt elde edilmiştir. 16 hafta süreyle

günde bir kez 45 mg upadasitinib tedavisine yanıt veren hastalar arasında, 52. haftaya gelindiğinde, günde bir kez 15 mg ve 30 mg upadasitinib idame tedavileri ile hastaların sırasıyla %35,7'si ve %66,7'sinde her bir aMS'e göre klinik yanıt korunurken hastaların sırasıyla %19'u ve %33,3'ünde her bir aMS'e göre klinik remisyon elde edilmiştir.

İdame çalışması (UC-3)

UC-3 çalışmasının etkililik analizinde, 8 haftalık upadasitinib 45 mg günde bir kez indüksiyon tedavisi ile her aMS'ye göre klinik yanıt elde edilen 451 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, 52 haftaya kadar günde bir kez 15 mg upadasitinib, 30 mg upadasitinib veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası, 52. haftada her aMS'ye göre klinik remisyon olarak belirlenmiştir. Tablo 15'te; klinik remisyonun sürdürülmesi, kortikosteroid tedavisiz klinik remisyon, mukozal iyileşme, histolojik-endoskopik mukozal iyileşme ve derin mukozal iyileşme de dahil olmak üzere kilit sekonder sonlanım noktaları gösterilmektedir.

Tablo 15: UC-3 idame çalışmasında 52. haftada primer ve kilit sekonder sonlanım son noktalarına ulaşan hastaların oranı

| | PBO N=149 | UPA 15 mg N=148 | UPA 30 mg N=154 | Tedaviler Arası Fark 15 mg Karşılık PBO (%95 GA) | Tedaviler Arası Fark 30 mg Karşılık PBO (%95 GA) |
|---|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Klinik remisyon^a | %12,1 | %42,3 | %51,7 | %30,7* (21,7, 39,8) | %39* (29,7, 48,2) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %7,5 | %40,5 | %49,1 | %33 | %41,6 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %17,6 | %43,9 | %54 | %26,3 | %36,3 |
| Klinik remisyonun sürdürülmesi^b | N = 54 %22,2 | N = 47 %59,2 | N = 58 %69,7 | %37,4* (20,3, 54,6) | %47* (30,7, 63,3) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar | N = 22 %13,6 | N = 17 %76,5 | N = 20 %73 | %62,8 | %59,4 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar | N = 32 %28,1 | N = 30 %49,4 | N = 38 %68 | %21,3 | %39,9 |
| Kortikosteroid tedavisiz klinik remisyon^c | N = 54 %22,2 | N = 47 %57,1 | N = 58 %68 | %35,4* (18,2, 52,7) | %45,1* (28,7, 61,6) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar | N = 22 %13,6 | N = 17 %70,6 | N = 20 %73 | %57 | %59,4 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar | N = 32 %28,1 | N = 30 %49,4 | N = 38 %65,4 | %21,3 | %37,2 |
| Mukozal iyileşme^d | %14,5 | %48,7 | %61,6 | %34,4* (25,1, 43,7) | %46,3* (36,7, 55,8) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %7,8 | %43,3 | %56,1 | %35,5 | %48,3 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %22,5 | %53,6 | %66,6 | %31,1 | %44,1 |
| Histolojik-endoskopik mukozal iyileşme^e | %11,9 | %35 | %49,8 | %23,8* (14,8, 32,8) | %37,3* (27,8, 46,8) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %5,2 | %32,9 | %47,6 | %27,7 | %42,4 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %20 | %36,9 | %51,8 | %16,9 | %31,8 |
| Derin mukozal iyileşme^f | %4,7 | %17,6 | %19 | %13* (6, 20) | %13,6* (6,6, 20,6) |
| Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu hastalar ⁺ | %2,5 | %17,2 | %16,1 | %14,7 | %13,6 |
| Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış hastalar ⁺ | %7,5 | %18 | %21,6 | %10,6 | %14,2 |

Kısaltmalar: PBO = Plasebo; UPA= Upadasitinib; aMS = 0 ile 9 arasında değişen ve her biri 0 (normal) ila 3 (en şiddetli) arasında puanlanan üç alt puanı olan Mayo Puanlama sistemine (Pysician's Global Assessment hariç) dayalı uyarlanmış Mayo Puanı: Dışkı sıklığı alt puanı (SFS), rektal kanama alt skoru (RBS) ve merkezi olarak incelenen bir endoskopi alt skoru (ES).

[†]Plasebo, upadasitinib 15 mg ve 30 mg grubunda “Geçmiş biyolojik tedavinin başarısız olduğu” hastaların sayısı sırasıyla 81, 71 ve 73'tür. Plasebo, upadasitinib 15 mg ve 30 mg grubunda “Geçmiş biyolojik tedavi başarısızlığı yaşamamış” hastaların sayısı sırasıyla 68, 77 ve 81'dir.

*p <0,001, ayarlanmış tedaviler arası fark (%95 GA)

^aAMS'e göre: Başlangıçta SFS ≤ 1 veya daha az, RBS = 0, ES ≤ 1, friabilite olmadan

^bİndüksiyon tedavisinin sonunda klinik remisyon elde edilen hastalar arasında 52. haftada aMS'e göre klinik remisyon.

^cİndüksiyon tedavisinin sonunda klinik remisyon elde edilen hastalar arasında 52. haftada aMS'e göre klinik remisyon ve 52. hafta öncesindeki ≥90 gün boyunca kortikosteroid tedavisi almama durumu.

^dES ≤1, friabilite olmadan

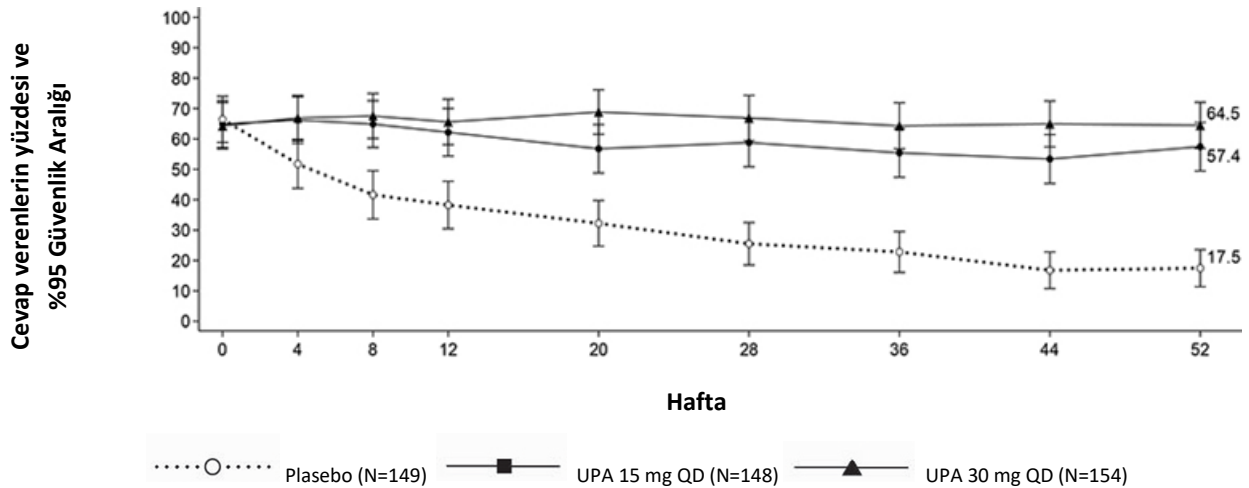
^eFriabilite olmadan ES ≤ 1 ve Geboes skoru ≤ 3,1 (kriptlerin < %5'inde nötrofil infiltrasyonunu, kript yıkımının olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusunun olmadığını gösterir.)

^fES = 0, Geboes skoru < 2 (kriptlerde veya lamina propriada nötrofil olmadığına ve eozinofilde artış olmadığını, kript yıkımının olmadığını ve erozyon, ülserasyon veya granülasyon dokusunun olmadığını gösterir.)

Hastalık semptomları

SFS ≤ 1 ve RBS = 0 olarak tanımlanan ve her paMS skoruna göre belirlenen semptomatik remisyon, zaman içinde plaseboya kıyasla hem günde bir kez 15 mg upadasitinib hem de 30 mg upadasitinib ile tedavi edilen daha fazla hastada 52. haftaya kadar elde edilmiştir (Şekil 2).

Şekil 2: UC-3 idame çalışmasında zaman içinde kısmi uyarlanmış Mayo skoruna göre semptomatik remisyon elde edilen hasta oranı



Endoskopik değerlendirme

Endoskopik remisyon (mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi) ES skoru 0 şeklinde tanımlanmıştır. 8. haftada, plaseboya kıyasla günde bir kez 45 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastaların anlamlı şekilde daha büyük bir kısmında endoskopik remisyon elde edilmiştir (UC-1: %13,7'ye karşı %1,3, UC-2: %18,2'ye karşı %1,7). UC-3'te, günde bir kez 15 mg ve 30 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı şekilde daha büyük oranda 52. haftada endoskopik remisyon elde edilmiştir (%24,2 ve %25,9'a karşı %5,6).

52. haftada mukozal iyileşmenin sürdürülmesi (friabilite olmadan $ES \leq 1$), indüksiyon sonunda mukozal iyileşme elde eden hastalar arasında günde bir kez 15 mg ve 30 mg upadasitinib ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda görülmüştür (%61,6 ve %69,5'e karşı %19,2).

Yaşam kalitesi

Plaseboya kıyasla günde bir kez upadasitinib ile tedavi edilen hastalar, enflamatuvar bağırsak hastalığı anketi (İBHA) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde anlamlı şekilde daha yüksek ve klinik olarak anlamlı düzelme göstermiştir. 4 puan alan hastaların hepsinde iyileşme görülmüştür: Sistemik semptomlar (yorgunluk dahil), sosyal fonksiyon, duygusal fonksiyon ve bağırsak semptomları (karın ağrısı ve bağırsak sıkışması dahil). Günde bir kez 45 mg upadasitinib ile plaseboya kıyasla başlangıca göre 8. haftada İBHA skorundaki değişiklikler UC-1'de sırasıyla 55,3 ve 21,7 ve UC-2'de 52,2 ve 21,1 olmuştur. Başlangıca kıyasla 52. haftada İBHA skorundaki değişiklikler, günde bir kez 15, 30 mg upadasitinib ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 49,2, 58,9 ve 17,9 olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Yaşları 12 ila 17 arasında değişen ve orta dereceli veya şiddetli atopik dermatiti olan toplam 344 adolesan hasta, monoterapi olarak veya topikal kortikosteroidlerle kombinasyon halinde olmak üzere, 15 mg (N=114) veya 30 mg (N=114) upadasitinib ya da bu ilaçlarla eşleşen plasebo (N=116) almak üzere üç Faz 3 çalışmaya randomize edilmiştir. Etkililiğin adolesanlar ile yetişkinler arasında tutarlı olduğu belirlenmiştir. Adolesanlardaki güvenilirlik profili genel olarak yetişkinlerdekiyle benzer bulunmuş olup aralarında nötropeni ve herpes zosterin de bulunduğu bazı advers olayların oranında doza bağlı artışlar görülmüştür. Her iki dozda da, nötropeni oranında yetişkinlere kıyasla adolesanlarda hafif bir artış meydana gelmiştir. Adolesanlarda 30 mg dozda görülen herpes zoster oranı yetişkinlerdekiyle benzer olmuştur. 30 mg upadasitinibin adolesanlardaki güvenilirlik ve etkililik profili halen araştırılmaktadır.

Tablo 16: 16. haftada adolesanlar için upadasitinibe ilişkin olarak elde edilen etkililik sonuçları

| Çalışma | MEASURE UP 1 | | MEASURE UP 2 | | AD UP | |
|--|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------------|
| | PBO | UPA 15 mg | PBO | UPA 15 mg | PBO + TCS | UPA 15 mg + TCS |
| Tedavi Grubu | | | | | | |
| Randomize edilen adolesan hasta sayısı | 40 | 42 | 36 | 33 | 40 | 39 |
| Yanıt veren hastalar (%) (%95 GA) | | | | | | |
| 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) |
| En Kötü Kaşıntı NRS ^c (≥ 4 puanlık iyileşme) | 15 (4,27) | 45 (30,6) | 3 (0,8) | 33 (16,50) | 13 (2,24) | 42 (26,58) |

Kısaltmalar: UPA= Upadastinib (RINVOQ); PBO = Plasebo
Kurtarma tedavisi verilen veya verileri eksik olan hastalar 'yanıt vermeyen hasta' olarak değerlendirilmiştir.
^a Randomize edilen hasta sayısına dayanmaktadır
^b Yanıt veren hasta, skorları 0-4 puan arasında değişen sıralı bir ölçekte ≥ 2 puanlık bir azalma ile vIGA-AD skoru 0 veya 1 puan ("temiz" ya da "neredeyse temiz") olan hasta olarak tanımlanmıştır
^cDeğerlendirme için uygun olan hasta alt kümesinde gösterilen sonuçlar (başlangıçta En Kötü Kaşıntı NRS skoru ≥ 4 puan olan hastalar)

Avrupa İlaç Kurumu (EMA), kronik idiyomatik artrit (romatoid artrit, psöriyatik artrit, spondiloartrit ve juvenil idiyomatik artrit dahil), atopik dermatitte ve ülseratif kolitteki pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde upadastinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik 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:

Upadastinibin 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 ila %60 artmıştır). Klinik çalışmalarda upadastinib yemeklerden bağımsız olarak uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). *In vitro* koşullarda upadastinib, P-gp ve BCRP dışı akış taşıyıcıları için bir substrattır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Upadastinib plazma maruziyeti, terapötik doz aralığı boyunca dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Upadasitinib EAA'sı, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif (tahmini glomerüler filtrasyon oranı 60-89 mL/dk/1,73 m²), orta (tahmini glomerüler filtrasyon oranı 30-59 mL/dk/1,73 m²) ve şiddetli (tahmini glomerüler 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 böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda benzerdir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliğinin, upadasitinib maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

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 romatoid artrit, psöriyatik artrit, aksiyal spondiloartriti ve ülseratif koliti olan pediyatrik hastalarda henüz değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Upadasitinibin farmakokinetiği ve kararlı durum konsantrasyonları, atopik dermatiti olan yetişkinler ve 12-17 yaş arası adolesanlarda benzerdir. Vücut ağırlığı 30 kg ila < 40 kg arasında olan adolesan hastalarda pozoloji, popülasyon farmakokinetik modellemesi ve simülasyonu kullanılarak belirlenmiştir.

Atopik dermatiti olan pediyatrik hastalarda (<12 yaş) upadasitinibin farmakokinetiği belirlenmemiştir.

İntrinsik faktörler:

Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk ve etnik köken, upadasitinib maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Upadasitinibin farmakokinetiği, romatoid artrit, psöriyatik artrit, aksiyal spondiloartrit, atopik dermatit ve ülseratif kolit hastaları arasında tutarlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

Erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarında gerçekleştirilen 2 yıllık bir karsinogenesis çalışmasında upadasitinib, 15 mg klinik dozun sırasıyla yaklaşık 4 ve 10 katı, 30 mg klinik dozun sırasıyla 2 ve 5 katı ve 45 mg'lik klinik dozun 1,6 ve 4 katı maruziyetlerinde (EAA'ya göre) kanserojen bulunmamıştır. Upadasitinib, CByB6F1-Tg (HRAS)^{2Jic} transjenik farelerde 26 haftalık bir karsinogenesis çalışmasında karsinojenik bulunmamıştır.

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

Fertilite ve erken dönem embriyo gelişimi çalışmasında EAA bazında gerçekleştirilen bir çalışmada, upadasitinibin önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) yaklaşık 16 ve 31 kat

üzerindeki maruziyetinin erkek ve dişi sıçanlardaki fertiliteye etkisi olmamıştır. Sıçanlarda yapılan bu fertilité çalışmasında, implantasyon sonrası kayıplarla ilişkili fetal rezorbsiyonlarda görülen doza bağı artışların, upadasitinibin gelişimsel/teratojenik etkilerine bağı olduğu kabul edilmiştir. Klinik maruziyetin altındaki maruziyet düzeylerinde (EAA'ya göre) herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir. İmplantasyon sonrası kayıplar, 45 mg MRHD'de (EAA'ya göre) klinik maruziyetin 8 katı maruziyet düzeylerinde gözlemlenmiştir.

Hayvanlarda gerçekleştirilen embriyofetal gelişim çalışmalarında, upadasitinibin hem sıçanlarda hem de tavşanlarda teratojenik olduğu belirlenmiştir. Upadasitinib, sıçanlarda sırasıyla 15 mg, 30 mg ve 45 mg (MRHD) dozlarında klinik maruziyetin (EAA'ya göre) 1,6, 0,8 ve 0,6 katında iskelet sistemi malformasyonlarında artışa neden olmuştur. Tavşanlarda, sırasıyla 15 mg, 30 mg ve 45 mg dozlarında (EAA'ya göre) klinik maruziyetin 15, 7,6 ve 5,6 katında kardiyovasküler malformasyonların insidansında artış gözlemlenmiştir.

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 upadasitinibe bağı maddenin yaklaşık %97'si ana molekül olan upadasitinibtir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriğı:

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 polivinilchlorür/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 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