

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 45 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Ljubičaste, ovalne, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem dimenzija 14 x 8 mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a15”.

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Crvene, ovalne, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem dimenzija 14 x 8 mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a30”.

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Žute do prošarano žute, ovalne, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem dimenzija 14 x 8 mm, koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a45”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

RINVOQ je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji

modificiraju tijekom bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili koji ne podnose takve lijekove. RINVOQ se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Psorijatični artritis

RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više DMARD-ova ili koji ne podnose takve lijekove. RINVOQ se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Aksijalni spondiloartritis

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa u odraslih bolesnika s objektivnim znakovima upale koji se očituju povišenom vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili su potvrđeni snimkom magnetske rezonancije (MR), koji nisu dovoljno dobro odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Gigantocelularni arteritis

RINVOQ je indiciran za liječenje gigantocelularnog arteritisa u odraslih bolesnika.

Atopijski dermatitis

RINVOQ je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina koji su kandidati za sistemske terapije.

Ulcerozni kolitis

RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka.

Crohnova bolest

RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnom Crohnovom bolešću koji su imali neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje upadacitinibom moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je indiciran upadacitinib.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jedanput na dan.

U bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom koji ne ostvare nikakav klinički odgovor nakon 16 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji prvotno ostvare djelomičan

odgovor stanje se naknadno može poboljšati s nastavkom liječenja nakon 16 tjedana.

Gigantocelularni arteritis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jedanput na dan u kombinaciji s postupnim smanjenjem doze kortikosteroida. Monoterapija upadacitinibom ne smije se upotrebljavati za liječenje akutnih recidiva (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na kroničnu prirodu gigantocelularnog arteritisa upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan može se nastaviti kao monoterapija nakon prekida uzimanja kortikosteroida. Liječenje nakon 52 tjedna treba se voditi aktivnošću bolesti, prosudbom liječnika i odlukom bolesnika.

Atopijski dermatitis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju kliničke slike pojedinog bolesnika.

- Doza od 15 mg preporučena je za bolesnike s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. major adverse cardiovascular event, MACE) i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s visokim opterećenjem bolešću (engl. *disease burden*) koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan.
- Za adolescente (u dobi od 12 do 17 godina) tjelesne težine od najmanje 30 kg, preporučena doza je 15 mg. Ako bolesnik nema adekvatan odgovor na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan, doza se može povećati na 30 mg jedanput na dan.
- Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike u dobi od 65 i više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Istodobne topikalne terapije

Upadacitinib se može uzimati s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se koristiti za osjetljiva područja kao što su lice, vrat te intertriginozno i genitalno područje.

U bolesnika u kojih se ne utvrdi korist terapije nakon 12 tjedana liječenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja upadacitinibom.

Ulcerozni kolitis

Indukcija

Preporučena induksijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tijekom 8 tjedana. Za bolesnike koji ne postignu odgovarajuću terapijsku korist do 8. tjedna, upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan može se nastaviti primjenjivati tijekom dodatnog perioda od 8 tjedana (vidjeti dio 5.1). U bilo kojeg bolesnika kod kojeg se ne utvrdi terapijska korist do 16. tjedna liječenja, treba prekinuti liječenje upadacitinibom.

Održavanje

Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju individualnog prikaza bolesnika:

- Doza od 15 mg preporučena je kod bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za neke bolesnike, poput onih s velikim opterećenjem bolešću (engl. *disease burden*) ili kojima je potrebno induksijsko liječenje od 16 tjedana koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike koji ne pokazuju odgovarajuću terapijsku korist pri dozi od 15 mg jedanput na dan.

- Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike u dobi od 65 godina i starije, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje upadacitinibom, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem.

Crohnova bolest

Indukcija

Preporučena induksijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana. Za bolesnike koji nakon početne 12-tjedne indukcije ne postignu odgovarajuću terapijsku korist, može se razmotriti produljeno induksijsko liječenje tijekom dodatnih 12 tjedana, uz primjenu doze od 30 mg jedanput na dan. Ako u tih bolesnika nema dokaza terapijske koristi ni nakon 24 tjedna liječenja, primjenu upadacitiniba treba prekinuti.

Održavanje

Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju individualnog prikaza bolesnika:

- Doza od 15 mg preporučena je kod bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s velikim opterećenjem bolešću u kojih nije povećan rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike u kojih se uz primjenu doze od 15 mg jedanput na dan ne pokaže odgovarajuća terapijska korist.
- Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora.

Za bolesnike u dobi od 65 godina i starije, preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje upadacitinibom, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem.

Interakcije

Za bolesnike s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću koji primaju jake inhibitore citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin), preporučena induksijska doza je 30 mg jedanput na dan, a preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Početak primjene

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $< 1 \times 10^9$ stanica/l ili vrijednošću hemoglobina (Hb) < 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Privremeni prekid liječenja

Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, liječenje treba privremeno prekinuti dok se ona ne stavi pod kontrolu.

Možda će biti potreban privremeni prekid primjene lijeka radi zbrinjavanja odstupanja laboratorijskih parametara, kako je opisano u Tablici 1.

Tablica 1 Laboratorijski parametri i smjernice za praćenje

Laboratorijski parametar	Mjera koju treba poduzeti	Smjernice za praćenje
Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABN $< 1 \times 10^9$ stanica/l, a može se ponovno započeti kad se ABN vrati iznad te vrijednosti	Ocijeniti na početku liječenja, a zatim ne kasnije od 12 tjedana nakon početka liječenja. Nakon toga ocijeniti u skladu sa zahtjevima liječenja za svakog bolesnika.
Apsolutni broj limfocita (ABL)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABL $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l, a može se ponovno započeti kad se ABL vrati iznad te vrijednosti	
Hemoglobin (Hb)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je Hb < 8 g/dl, a može se ponovno započeti kad se Hb vrati iznad te vrijednosti	
Jetrene transaminaze	Liječenje treba privremeno prekinuti ako se sumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom	Ocijeniti na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim zahtjevima liječenja bolesnika.
Lipidi	Bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju	Ocijeniti 12 tjedana nakon početka liječenja, a zatim u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju.

Posebne populacijeStarije osobe*Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis*

Podaci o primjeni u bolesnika u dobi od 75 godina i više su ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Atopijski dermatitis

Za atopijski dermatitis ne preporučuju se doze veće od 15 mg jedanput na dan u bolesnika u dobi od 65 godina i više (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest

Za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, doze veće od 15 mg jedanput na dan za terapiju održavanja ne preporučuju se u bolesnika u dobi od 65 godina i više (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Sigurnost i djelotvornost upadacitiniba u bolesnika u dobi od 75 godina i više nisu još ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni upadacitiniba u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni (vidjeti dio 5.2). Upadacitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije kao što je opisano u Tablici 2. Primjena upadacitiniba nije se ispitala u osoba u završnom stadiju bubrežne bolesti i stoga se ne preporučuje za primjenu u tih bolesnika.

Tablica 2 Preporučena doza kod teškog oštećenja funkcije bubrega^a

Terapijska indikacija	Preporučena doza jedanput na dan
Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, gigantocelularni arteritis, atopijski dermatitis	15 mg
Ulcerozni kolitis, Crohnova bolest	Indukcija: 30 mg Održavanje: 15 mg
^a procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 15 do < 30 ml/min/1,73 m ²	

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Upadacitinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka RINVOQ nisu ustanovljene u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 12 godina. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost lijeka RINVOQ u djece i adolescenata s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću u dobi od 0 do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka RINVOQ u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji gigantocelularnog arteritisa.

Način primjene

RINVOQ se uzima peroralno, jedanput na dan, s hranom ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana. Tablete treba progutati cijele i ne smiju se lomiti, drobiti ni žvakati kako bi se osiguralo da je cijela doza pravilno primijenjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TBC) ili aktivne ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika: - u dobi od 65 godina i više; - bolesnici s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili s drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (kao što su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači); - bolesnici s faktorima rizika od zloćudne bolesti (npr. sadašnja zloćudna bolest ili zloćudna bolest u anamnezi)

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i više

Uzimajući u obzir povećan rizik od MACE-a, zloćudne bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti od svih uzroka u bolesnika u dobi od 65 i više godina, kao što je uočeno u velikom randomiziranom ispitivanju tofacitiniba (drugog inhibitora Janus kinaze (JAK)), upadacitinib se smije koristiti kod tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

U bolesnika u dobi od 65 godina i više postoji povećan rizik od nuspojava s upadacitinibom u dozi od 30 mg jedanput na dan. Posljedično, preporučena doza za dugoročnu primjenu u toj populaciji bolesnika je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Imunosupresivni lijekovi

Primjena u kombinaciji s drugim snažnim imunosupresivima, kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus i biološki DMARD-ovi ili drugi inhibitori JAK, nije se ocjenjivala u kliničkim ispitivanjima i ne preporučuje se jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne infekcije koje su ponekad imale smrtni ishod. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene kod primjene upadacitiniba uključivale su pneumoniju (vidjeti dio 4.8) i celulitis. U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljeni su slučajevi bakterijskog meningitisa i sepse. Od oportunističkih su infekcija kod primjene upadacitiniba prijavljene tuberkuloza, herpes zoster koji zahvaća više dermatoma, kandidijaza usne šupljine/jednjaka te kriptokokoza.

Liječenje upadacitinibom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnom ozbiljnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja upadacitinibom potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja u bolesnika:

- koji imaju kroničnu ili rekurentnu infekciju
- koji su bili izloženi tuberkulozi
- koji imaju ozbiljnu ili oportunističku infekciju u anamnezi
- koji su živjeli ili putovali u područjima gdje su tuberkuloza ili mikoza endemske bolesti ili
- koji imaju podležeća stanja koja ih mogu učiniti podložnijima razvoju infekcije

Tijekom i nakon liječenja upadacitinibom bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma infekcije. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti. Bolesnika u kojeg se tijekom liječenja upadacitinibom razvije nova infekcija treba odmah podvrgnuti sveobuhvatnim dijagnostičkim pretragama prikladnima za imunokompromitiranog bolesnika; potrebno je uvesti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i pažljivo nadzirati bolesnika, a ako ne odgovori na antimikrobnu terapiju, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti. Terapija upadacitinibom može se nastaviti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu.

Viša stopa ozbiljnih infekcija primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg.

Budući da je incidencija infekcija povećana u starijih osoba i općenito u populaciji dijabetičara, pri liječenju starijih osoba i bolesnika s dijabetesom potreban je oprez. U bolesnika u dobi od 65 godina i više, upadacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Tuberkuloza

Prije početka liječenja upadacitinibom u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Upadacitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC-om (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s prethodno neliječenim latentnim TBC-om ili faktorima rizika za infekciju TBC-om potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije početka liječenja upadacitinibom.

Za pomoć pri donošenju odluke o tome je li antituberkulozna terapija prikladna za određenog bolesnika preporučuje se konzultirati liječnika koji je stručnjak za liječenje TBC-a.

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma TBC-a, uključujući i bolesnike koji su prije početka liječenja imali negativan nalaz testa na latentni TBC.

Reaktivacija virusa

U kliničkim je ispitivanjima prijavljena reaktivacija virusa, uključujući slučajeve reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik od herpes zostera veći u bolesnika japanskog podrijetla liječenih upadacitinibom. Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja upadacitinibom dok se epizoda ne povuče.

Prije i tijekom liječenja upadacitinibom potrebno je provesti probir na virusni hepatitis i nadzirati bolesnike zbog moguće reaktivacije virusa. Bolesnici koji su bili pozitivni na protutijela na virus hepatitisa C i na RNA virusa hepatitisa C nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Bolesnici koji su bili pozitivni na površinski antigen virusa hepatitisa B ili na DNA virusa hepatitisa B nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ako se tijekom liječenja upadacitinibom utvrdi prisutnost DNA virusa hepatitisa B, treba se savjetovati sa specijalistom za jetrene bolesti.

Cijepljenje

Nema dostupnih podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima u bolesnika koji uzimaju upadacitinib. Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije terapije upadacitinibom. Preporučuje se da prije početka liječenja upadacitinibom bolesnici prime sva potrebna cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje, uključujući profilaktičko cijepljenje protiv herpes zostera (vidjeti dio 5.1).

Zloćudna bolest

U bolesnika koji su primali JAK inhibitore, uključujući upadacitinib, prijavljeni su limfom i druge zloćudne bolesti.

U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i više s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa zloćudnih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećena je s tofacitinibom u usporedbi s inhibitorima faktora nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

Viša stopa zloćudnih bolesti primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg.

U bolesnika u dobi od 65 godina i više, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači ili s drugim faktorima rizika od zloćudne bolesti (npr. sadašnja zloćudna bolest ili zloćudna bolest u anamnezi), upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Nemelanomski rak kože (NMSC)

U bolesnika liječenih upadacitinibom prijavljen je NMSC (vidjeti dio 4.8). Viša stopa NMSC-a primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg. Preporučuje se periodično provoditi kožne preglede u svih bolesnika, a naročito u onih s faktorima rizika od raka kože.

Odstupanja vrijednosti hematoloških parametara

Apsolutni broj neutrofila (ABN) $< 1 \times 10^9$ stanica/l, apsolutni broj limfocita (ABL) $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l i razina hemoglobina < 8 g/dl prijavljeni su u $\leq 1\%$ bolesnika u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Liječenje se ne smije započeti ili se mora privremeno prekinuti u bolesnika u kojih se tijekom rutinskih postupaka u sklopu liječenja utvrdi ABN $< 1 \times 10^9$ stanica/l, ABL $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l ili razina hemoglobina < 8 g/dl (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalne perforacije

Događaji divertikulitisa i gastrointestinalnih perforacija zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Upadacitinib treba oprezno primjenjivati u bolesnika s mogućim rizikom od gastrointestinalne perforacije (npr. bolesnici s divertikularnom bolešću, divertikulitisom u anamnezi ili bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), kortikosteroide ili opioide). U bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću povećan je rizik od nastanka perforacije crijeva. Bolesnike kod kojih se pojave novi abdominalni znakovi i simptomi potrebno je hitno pregledati radi rane identifikacije divertikulitisa ili gastrointestinalne perforacije.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima upadacitiniba primijećeni su slučajevi MACE-a.

U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa MACE-a definiranog kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, primijećena je s tofacitinibom u usporedbi s TNF inhibitorima.

Stoga, u bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači te bolesnika s poviješću aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Lipidi

Liječenje upadacitinibom bilo je povezano s povišenim vrijednostima lipidnih parametara ovisnim o dozi, uključujući ukupni kolesterol, kolesterol lipoproteina male gustoće (LDL) i kolesterol lipoproteina velike gustoće (HDL) (vidjeti dio 4.8). Premda su dokazi ograničeni, terapija statinima snizila je povišene vrijednosti LDL-kolesterola na razine zabilježene prije početka liječenja. Učinak tih povišenja vrijednosti lipidnih parametara na pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti još nije utvrđen (za smjernice za praćenje vidjeti dio 4.2).

Povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza

Liječenje upadacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom porasta vrijednosti jetrenih enzima u usporedbi s placebom (vidjeti dio 4.8).

Vrijednosti jetrenih enzima moraju se utvrditi na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim postupcima u sklopu liječenja bolesnika. Preporučuje se odmah istražiti uzroke povišenja vrijednosti jetrenih enzima kako bi se utvrdili mogući slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom.

Ako se tijekom rutinskih postupaka u sklopu liječenja u bolesnika primijete povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a i posumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi.

Venska tromboembolija

U kliničkim ispitivanjima upadacitiniba, opaženi su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE).

U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa VTE-a ovisna o dozi, uključujući DVT i PE, uočena je s tofacitinibom u usporedbi s TNF inhibitorima.

U bolesnika s faktorima rizika od kardiovaskularnih ili zloćudnih bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji” i „Zloćudna bolest”) upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika.

Upadacitinib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim faktorima rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili zloćudne bolesti. Faktori rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili zloćudne bolesti, uključuju prethodne VTE događaje, bolesnike koji su podvrgnuti većem kirurškom zahvatu, imobilizaciju, korištenje kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i nasljedni poremećaj koagulacije. Tijekom liječenja upadacitinibom, bolesnike je potrebno povremeno ponovno procijeniti radi procjene promjena u riziku od VTE-a. Potrebno je odmah procijeniti bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a te prekinuti liječenje u bolesnika sa sumnjom na VTE, bez obzira na dozu.

Okluzija mrežnične vene

Zabilježena je okluzija mrežnične vene u bolesnika liječenih JAK inhibitorima, uključujući upadacitinib. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju pojave simptoma koji ukazuju na okluziju mrežnične vene.

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti poput anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi klinički značajna reakcija preosjetljivosti, liječenje upadacitinibom se mora prekinuti i mora se uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hipoglikemija u bolesnika liječenih od dijabetesa

Nakon početka primjene JAK inhibitora uključujući upadacitinib, u bolesnika koji su primali lijekove za dijabetes zabilježena je hipoglikemija. Možda će biti potrebna prilagodba doze lijekova za dijabetes u slučaju pojave hipoglikemije.

Ostaci lijeka u stolici

U bolesnika koji su primali upadacitinib zabilježeni su ostaci lijeka u stolici ili izlaznom sadržaju stome. Većina prijava je opisivala anatomska (npr. ileostomija, kolostomija, crijevna resekcija) ili funkcionalna gastrointestinalna stanja sa skraćenim vremenom prolaska kroz gastrointestinalni trakt. Bolesnike treba uputiti da kontaktiraju svog liječnika ako se ostatak lijeka opetovano primijeti. Bolesnike treba klinički pratiti i razmotriti zamjensko liječenje ako postoji neadekvatan terapijski odgovor.

Gigantocelularni arteritis

Monoterapija upadacitinibom ne smije se upotrebljavati za liječenje akutnih recidiva jer djelotvornost u tom slučaju nije ustanovljena. Kortikosteroidi se moraju davati u skladu s liječničkom prosudbom i smjernicama u praksi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku upadacitiniba

Upadacitinib se prvenstveno metabolizira putem enzima CYP3A4. Stoga lijekovi koji snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4 mogu utjecati na plazmatsku izloženost upadacitinibu.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4

Izloženost upadacitinibu povećava se kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin i grejp). U kliničkom je ispitivanju istodobna primjena upadacitiniba i ketokonazola povećala $C_{\max}$ upadacitiniba za 70%, a njegov AUC za 75%. Upadacitinib 15 mg jedanput na dan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju kroničnu terapiju snažnim inhibitorima CYP3A4. Upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput na dan ne preporučuje se bolesnicima s atopijskim dermatitisom koji primaju kronično liječenje jakim inhibitorima CYP3A4. Za bolesnike s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koji primaju jake inhibitore CYP3A4, preporučena induksijska doza je 30 mg jedanput na dan, a preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Kod dugoročne je primjene potrebno razmotriti zamjenu snažnih inhibitora CYP3A4 drugim lijekovima. Tijekom liječenja upadacitinibom potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp.

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4

Izloženost upadacitinibu smanjuje se kod istodobne primjene snažnih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin i fenitoin), što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka upadacitiniba. U kliničkom je ispitivanju istodobna primjena upadacitiniba nakon višestrukih doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A) smanjila $C_{\max}$ upadacitiniba za približno 50%, a njegov AUC za približno 60%. Ako se upadacitinib primjenjuje istodobno sa snažnim induktorima CYP3A4, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena u aktivnosti bolesti.

Metotreksat i lijekovi koji mijenjaju pH (npr. antacidi ili inhibitori protonske pumpe) ne utječu na plazmatsku izloženost upadacitinibu.

Potencijal upadacitiniba da utječe na farmakokinetiku drugih lijekova

Višekratna primjena upadacitiniba u dozi od 30 mg ili 45 mg jedanput na dan u zdravih ispitanika imala je ograničen utjecaj na plazmatsku izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu za CYP3A (smanjenje AUC-a i $C_{\max}$ midazolama za 24% – 26%), što pokazuje da upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput na dan može imati slab induksijski učinak na CYP3A. U kliničkom su se ispitivanju nakon višekratne primjene upadacitiniba u dozi od 30 mg ili 45 mg jedanput na dan u zdravih ispitanika vrijednosti AUC-a rosuvastatina i atorvastatina smanjile za 33% odnosno 23%, dok se $C_{\max}$ rosuvastatina smanjio za 23%. Upadacitinib nije značajno utjecao na $C_{\max}$ atorvastatina kao ni na plazmatsku izloženost orto-hidroksiatorvastatinu (glavnom aktivnom metabolitu atorvastatina). Primjena višestrukih doza upadacitiniba od 45 mg jedanput na dan u zdravih ispitanika dovela je do ograničenog povećanja AUC-a i $C_{\max}$ deksametorfana (osjetljivog supstrata CYP2D6) za 30% odnosno 35%, što ukazuje da upadacitinib od 45 mg jedanput na dan ima slabi inhibicijski učinak na CYP2D6. Ne preporučuje se prilagođavati dozu supstrata CYP3A, supstrata CYP2D6, rosuvastatina ili atorvastatina kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s upadacitinibom.

Upadacitinib nema značajnog učinka na plazmatsku izloženost etinilestradiolu, levonorgestrelu,

metotreksatu ni lijekovima koji su supstrati za metabolizam putem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 4 tjedna nakon posljednje doze upadacitiniba. Ženske pedijatrijske bolesnike i/ili njihove roditelje/skrbnike treba obavijestiti o potrebi javljanja nadležnom liječniku kada bolesnica dobije prvu mjesečnicu tijekom uzimanja upadacitiniba.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni upadacitiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Upadacitinib je bio teratogen u štakora i kunića, uz učinke na kosti ploda kod štakora i na srce ploda kod kunića kod izlaganja lijeku *in utero*.

Upadacitinib je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Ako bolesnica zatrudni dok uzima upadacitinib, roditelje treba upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se upadacitinib/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se upadacitinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Upadacitinib se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje upadacitinibom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak upadacitiniba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Upadacitinib može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer se tijekom liječenja lijekom RINVOQ mogu pojaviti omaglica i vrtoglavica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima za reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 2\%$ bolesnika u barem jednoj od indikacija s najvećom stopom među navedenim indikacijama) s upadacitinibom od 15 mg bile su infekcije gornjih dišnih putova (19,5%), povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) u krvi (8,6%), povišene vrijednosti alanin transaminaze (4,3%), bronhitis (3,9%), mučnina (3,5%), neutropenija (2,8%), kašalj (2,2%), povišene vrijednosti aspartat transaminaze (2,2%) i hiperkolesterolemija (2,2%).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa, najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 2\%$ bolesnika) s upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg bile su infekcija gornjih

dišnih putova (25,4%), akne (15,1%), herpes simpleks (8,4%), glavobolja (6,3%), povišene vrijednosti CPK-a u krvi (5,5%), kašalj (3,2%), folikulitis (3,2%), bol u abdomenu (2,9%), mučnina (2,7%), neutropenija (2,3%), pireksija (2,1%) i gripa (2,1%).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti, najčešće prijavljivane nuspojave ($\geq 3\%$ bolesnika) s upadacitinibom u dozi od 45 mg, 30 mg ili 15 mg bile su infekcije gornjih dišnih putova (19,9%), pireksija (8,7%), povišen CPK u krvi (7,6%), anemija (7,4%), glavobolja (6,6%), akne (6,3%), herpes zoster (6,1%), neutropenija (6,0%), osip (5,2%), pneumonija (4,1%), hiperkolesterolemija (4,0%), bronhitis (3,9%), povišena aspartat transaminaza (3,9%), umor (3,9%), folikulitis (3,6%), povišena alanin transaminaza (3,5%), herpes simpleks (3,2%) i gripa (3,2%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil upadacitiniba pri dugotrajnom liječenju bio je uglavnom sličan sigurnosnom profilu opaženom tijekom placebom kontroliranog razdoblja u svim indikacijama.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Učestalosti u Tablici 3 temelje se na višoj stopi učestalosti za nuspojave zabilježene s lijekom RINVOQ u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti (15 mg), atopijskog dermatitisa (15 mg i 30 mg), ulceroznog kolitisa (15 mg, 30 mg i 45 mg) ili Crohnove bolesti (15 mg, 30 mg i 45 mg). Ako su uočene značajne razlike u učestalosti između indikacija, to je navedeno u bilješkama ispod tablice.

Tablica 3 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih putova ^a	bronhitis ^{a,b} herpes zoster ^a herpes simpleks ^a folikulitis gripa infekcija mokraćnih putova pneumonija ^{a,h}	oralna kandidijaza divertikulitis sepsa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		nemelanomski rak kože ^f	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija ^a neutropenija ^a limfopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		urtikarija ^{c,g}	ozbiljne reakcije preosjetljivosti ^{a,e}
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija ^{a,b} hiperlipidemija ^{a,b}	hipertrigliceridemija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja ^{a,j} omaglica	
Poremećaji uha i labirinta		vrtočlavlja ^a	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu ^a mučnina	gastrointestinalna perforacija ⁱ
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne ^{a,c,d,g}	osip ^a	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor pireksija periferni edem ^{a,k}	
Pretrage		povišene vrijednosti CPK-a u krvi povišene vrijednosti ALT-a ^b povišene vrijednosti AST-a ^b povećanje tjelesne težine ^g	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
^a Navedeno kao grupni pojam ^b U ispitivanjima atopijskog dermatitisa, učestalost bronhitisa, hiperkolesterolemije, hiperlipidemija, povišenih vrijednosti ALT-a i povišenih vrijednosti AST-a bila je manje česta. ^c U ispitivanjima reumatološke bolesti, učestalost akni bila je česta, a učestalost urtikarije manje česta. ^d U ispitivanjima ulceroznog kolitisa, učestalost akni je bila česta. ^e Ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju i angioedem. ^f Većina događaja prijavljena je kao karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica kože. ^g U Crohnovoj bolesti učestalost akni je bila česta, a učestalost urtikarije i povećanja tjelesne težine manje česta. ^h Pneumonija je bila česta u Crohnovoj bolesti, a manje česta u drugim indikacijama. ⁱ Učestalost se temelji na kliničkim ispitivanjima Crohnove bolesti. ^j Glavobolja je bila vrlo česta u ispitivanju za gigantocelularni arteritis. ^k Učestalost se temelji na ispitivanju za gigantocelularni arteritis.			

Opis odabranih nuspojava

Reumatoidni artritis

Infekcije

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju učestalost infekcija tijekom 12/14 tjedana iznosila je 27,4% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg te 20,9% u skupini koja je primala placebo. U ispitivanjima kontroliranim metotreksatom (MTX) učestalost infekcija tijekom 12/14 tjedana iznosila je 19,5% u skupini koja je primala monoterapiju upadacitinibom u dozi od 15 mg te 24,0% u skupini koja je primala MTX. Ukupna dugoročna stopa infekcija u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 (2630 bolesnika) iznosila je 93,7 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 12/14 tjedana iznosila je 1,2% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg te 0,6% u skupini koja je primala placebo. U MTX-om kontroliranim ispitivanjima učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 12/14 tjedana iznosila je 0,6% u skupini koja je primala monoterapiju upadacitinibom u dozi od 15 mg te 0,4% u skupini koja je primala MTX. Ukupna dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 iznosila je 3,8 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešća ozbiljna infekcija bila je pneumonija. Stopa ozbiljnih infekcija ostala je stabilna tijekom dugotrajnog izlaganja lijeku.

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju učestalost oportunističkih infekcija tijekom 12/14 tjedana iznosila je 0,5% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg te 0,3% u skupini koja je primala placebo. U MTX-om kontroliranim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj oportunističke infekcije tijekom 12/14 tjedana u skupini koja je primala monoterapiju upadacitinibom u dozi od 15 mg, dok je u onoj koja je primala MTX učestalost oportunističkih infekcija iznosila 0,2%. Ukupna dugoročna stopa oportunističkih infekcija u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 iznosila je 0,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

Dugoročna stopa herpes zostera u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih ispitivanja faze 3 iznosila je 3,7 događaja na 100 bolesnik-godina. Herpes zoster je u većini slučajeva zahvaćao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza

U placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju u trajanju do 12/14 tjedana povišenja vrijednosti alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) $\geq 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN) pri najmanje jednom mjerenju opažena su u 2,1% odnosno 1,5% bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg, u usporedbi s 1,5% odnosno 0,7% bolesnika koji su primali placebo. Od 22 slučaja povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza, većina je bila asimptomatska i prolazna.

U MTX-om kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 12/14 tjedana, povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a $\geq 3 \times$ GGN pri najmanje jednom mjerenju opažena su u 0,8% odnosno 0,4% bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg, u usporedbi s 1,9% odnosno 0,9% bolesnika koji su primali MTX.

Obrazac i incidencija povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a ostali su stabilni tijekom vremena, uključujući i dugoročne produžetke ispitivanja.

Povišenja vrijednosti lipida

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg bilo je povezano s povišenjima vrijednosti lipidnih parametara, uključujući ukupni kolesterol, trigliceride, LDL-kolesterol i HDL-kolesterol. Nije bilo promjena u omjeru LDL/HDL kolesterola. Povišenja su opažena nakon 2 – 4 tjedna liječenja i ostala su stabilna tijekom dugoročnijeg liječenja. Među bolesnicima u kontroliranim ispitivanjima kojima su početne vrijednosti bile ispod specificiranih graničnih vrijednosti, udio bolesnika kod kojih je opažen porast iznad specificiranih graničnih vrijednosti pri najmanje jednom mjerenju tijekom 12/14 tjedana (uključujući izolirane slučajeve povišenih vrijednosti) bio je sljedeći:

- ukupan kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% u skupini koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg naspram 31% u skupini koja je primala placebo
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% u skupini koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg naspram 19% u skupini koja je primala placebo
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% u skupini koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg naspram 61% u skupini koja je primala placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% u skupini koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg naspram 15% u skupini koja je primala placebo

Kreatin fosfokinaza

U placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju u trajanju do 12/14 tjedana opažena su povišenja vrijednosti CPK-a. Tijekom 12/14 tjedana povišenja vrijednosti CPK-a $> 5 \times$ iznad gornje granice normale (GGN) prijavljena su u 1,0% bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg te 0,3% onih koji su primali placebo. U većini su slučajeva povišenja vrijednosti $> 5 \times$ GGN bila prolazne prirode i nisu zahtijevala prekid liječenja. Srednje vrijednosti CPK-a rasle su do 4. tjedna, uz srednju vrijednost porasta od 60 jedinica/l u 12. tjednu, nakon čega se razina CPK-a stabilno zadržavala na povišenoj vrijednosti, čak i uz dugoročnu terapiju.

Neutropenija

U placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali DMARD-ove kao osnovnu terapiju u trajanju do 12/14 tjedana, pad broja neutrofila ispod 1×10^9 stanica/l pri najmanje jednom mjerenju zabilježen je u 1,1% bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg te $< 0,1\%$ onih koji su primali placebo. U kliničkim se ispitivanjima liječenje privremeno prekidalo kada je ABN bio $< 1 \times 10^9$ stanica/l (vidjeti dio 4.2). Srednje vrijednosti broja neutrofila opadale su tijekom 4 – 8 tjedana. Potom se broj neutrofila tijekom vremena stabilno zadržavao na razini nižoj od početne, čak i uz dugoročnu terapiju.

Psorijatični artritis

Sveukupno, sigurnosni profil opažen u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opaženim u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Viša stopa ozbiljnih infekcija (2,6 događaja na 100 bolesnik-godina i 1,3 događaja na 100 bolesnik-godina) i povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (stope od 1,4% odnosno 0,4% za povišenja vrijednosti ALT-a stupnja 3 i višeg) opaženi su u bolesnika liječenih upadacitinibom u kombinaciji s terapijom MTX-om u usporedbi s bolesnicima liječenima monoterapijom.

Aksijalni spondiloartritis

Sveukupno, sigurnosni profil opažen u bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opaženim u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nisu utvrđene nove činjenice vezane uz sigurnost primjene.

Gigantocelularni arteritis

Sveukupno, sigurnosni profil opažen u bolesnika s gigantocelularnim arteritisom liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je općenito u skladu s poznatim sigurnosnim profilom upadacitiniba.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 52 tjedna iznosila je 5,7% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg i 10,7% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija za skupinu liječenu upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 2,9 događaja na 100 bolesnik-godina.

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) tijekom 52 tjedna iznosila je 1,9% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg i 0,9% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa oportunističkih infekcija (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) za skupinu liječenu upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 0,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju učestalost herpes zostera tijekom 52 tjedna iznosila je 5,3% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 15 mg i 2,7% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpes zostera za skupinu liječenu upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 4,1 događaja na 100 bolesnik-godina.

Atopijski dermatitis

Infekcije

U placebom kontroliranim razdoblju kliničkih ispitivanja, učestalost infekcija tijekom 16 tjedana iznosila je 39% i 43% u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg te 30% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa infekcija za skupine liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 98,5, odnosno 109,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 16 tjedana iznosila je 0,8% i 0,4% u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg te 0,6% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija za skupine liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 2,3, odnosno 2,8 događaja na 100 bolesnik-godina.

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja, sve zabilježene oportunističke infekcije (isključujući TBC i herpes zoster) bile su herpetični ekcem. Učestalost herpetičnog ekcema tijekom 16 tjedana iznosila je 0,7% i 0,8% u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg te 0,4% u skupini koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpetičnog ekcema za skupine liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 1,6, odnosno 1,8 događaja na 100 bolesnik-godina. Zabilježen je jedan slučaj kandidijaze jednjaka s upadacitinibom u dozi od 30 mg.

Dugoročna stopa herpes zostera za skupine liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg iznosila je 3,5, odnosno 5,2 događaja na 100 bolesnik-godina. Herpes zoster je u većini slučajeva zahvaćao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Laboratorijska odstupanja

Povišenja vrijednosti ALT-a i/ili povišenja vrijednosti AST-a ($\geq 3 \times \text{GGN}$) ovisna o dozi, lipidni parametri, vrijednosti CPK-a ($> 5 \times \text{GGN}$) i neutropenija ($\text{ABN} < 1 \times 10^9$ stanica/l) povezane s liječenjem upadacitinibom bile su slične onima uočenim u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti.

Opažena su mala povišenja LDL-kolesterola nakon 16. tjedna u ispitivanjima atopijskog dermatitisa. U 52. tjednu je srednja vrijednost povećanja LDL-kolesterola u odnosu na početnu vrijednost iznosila 0,41 mmol/l za upadacitinib 15 mg i 0,56 mmol/l za upadacitinib 30 mg.

Ulcerozni kolitis

Ukupni sigurnosni profil uočen u bolesnika s ulceroznim kolitisom općenito je bio u skladu s onim uočenim u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Viša stopa herpes zostera uočena je u razdoblju induksijskog liječenja od 16 tjedana naspram 8 tjedana.

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije, učestalost infekcije tijekom 8 tjedana u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo bila je 20,7% odnosno 17,5%. U placebom kontroliranom ispitivanju održavanja, učestalost infekcije tijekom 52 tjedna u skupinama koje su primale upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 40,4% odnosno 44,2%, u usporedbi sa 38,8% u skupini koja je primala placebo. Dugotrajna stopa infekcija za upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 64,5 odnosno 77,8 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije, učestalost ozbiljne infekcije tijekom 8 tjedana kako u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg tako i u skupini koja je primala placebo bila je 1,3%. Nisu uočene dodatne ozbiljne infekcije tijekom 8-tjednog produženog liječenja upadacitinibom od 45 mg. U placebom kontroliranom ispitivanju održavanja, učestalost ozbiljne infekcije tijekom 52 tjedna u skupinama koje su primale upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 3,6% odnosno 3,2%, u usporedbi s 3,3% u skupini koja je primala placebo. Dugotrajna stopa ozbiljnih infekcija za skupine upadacitiniba 15 mg i 30 mg bila je 3,0 odnosno 4,6 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljivana ozbiljna infekcija u fazi indukcije i održavanja bila je COVID-19 upala pluća.

Oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu)

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije tijekom 8 tjedana, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg bila je 0,4%, a 0,3% u skupini koja je primala placebo. Nisu uočene dodatne oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) tijekom 8-tjednog produženog liječenja upadacitinibom od

45 mg. U placebom kontroliranom ispitivanju održavanja tijekom 52 tjedna, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u skupinama koje su primale upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 0,8% odnosno 0,8%, u usporedbi s 0,8% u skupini koja je primala placebo. Dugotrajna stopa oportunističkih infekcija (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) za skupine upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 0,3 odnosno 0,6 događaja na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije tijekom 8 tjedana, učestalost herpes zosteru u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg bila je 0,6%, a 0% u skupini koja je primala placebo. Učestalost herpes zosteru bila je 3,9% tijekom 16-tjednog liječenja upadacitinibom od 45 mg. U placebom kontroliranom ispitivanju održavanja tijekom 52 tjedna, učestalost herpes zosteru u skupinama koje su primale upadacitinib od 15 mg i 30 mg bila je 4,8% odnosno 5,6%, u usporedbi sa 0% u skupini koja je primala placebo. Dugotrajna stopa herpes zosteru za skupine upadacitinib 15 mg i 30 mg bila je 4,5 odnosno 7,2 događaja na 100 bolesnik-godina.

Gastrointestinalne perforacije

U placebom kontroliranom razdoblju održavanja, gastrointestinalna perforacija zabilježena je u 1 bolesnika liječenog placebom (1,5 na 100 bolesnik-godina) i nijednog bolesnika liječenog upadacitinibom od 15 mg ili 30 mg. U dugotrajnom produžetku ispitivanja, 1 bolesnik liječen upadacitinibom od 15 mg (0,1 na 100 bolesnik-godina) i 1 bolesnik liječen upadacitinibom od 30 mg (<0,1 na 100 bolesnik-godina) prijavili su događaje.

Laboratorijska odstupanja

U kliničkim ispitivanjima indukcije i održavanja, laboratorijske promjene povećanja ALT-a i/ili povećanja AST-a ($\geq 3 \times \text{GGN}$), vrijednosti CPK ($> 5 \times \text{GGN}$) i neutropenije ($\text{ABN} < 1 \times 10^9$ stanica/l) povezane s liječenjem upadacitinibom općenito su bile slične onome što je uočeno u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti i atopijskog dermatitisa. Uočene su promjene ovisne o dozi za te laboratorijske parametre povezane s liječenjem upadacitinibom od 15 mg i 30 mg.

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije u trajanju do 8 tjedana, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ stanica/l u najmanje jednom mjerenju dogodilo se u 2,0% odnosno 0,8% bolesnika u skupinama koje su primale upadacitinib od 45 mg i placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju održavanja u trajanju do 52 tjedana, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ stanica/l u najmanje jednom mjerenju dogodilo se u 1,6%, 1,2% odnosno 0,8% bolesnika u skupinama koje su primale upadacitinib od 15 mg, 30 mg i placebo. U kliničkim ispitivanjima, liječenje je prekinuto kao odgovor na $\text{ABL} < 0,5 \times 10^9$ stanica/l (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja upadacitinibom nisu uočene značajne promjene srednje vrijednosti broja limfocita.

Povišeni parametri lipida opaženi su nakon 8 tjedana liječenja upadacitinibom u dozi od 45 mg i općenito su ostali stabilni uz dugotrajno liječenje upadacitinibom od 15 mg i 30 mg. Među bolesnicima u placebom kontroliranim ispitivanjima indukcije s početnim vrijednostima ispod navedenih granica, opažene su sljedeće učestalosti bolesnika koji su se pomaknuli iznad navedenih granica najmanje jednom tijekom 8 tjedana (uključujući izolirane slučajeve povišenih vrijednosti):

- Ukupan kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% naspram 11%, u skupini upadacitinib 45 mg odnosno u skupini koja je primala placebo
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% naspram 9%, u skupini upadacitinib 45 mg odnosno u skupini koja je primala placebo
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% naspram 36%, u skupini upadacitinib 45 mg odnosno u skupini koja je primala placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% naspram 4% u skupini upadacitinib 45 mg odnosno u skupini koja je primala placebo

Crohnova bolest

Ukupno gledano, sigurnosni profil opažen u bolesnika s Crohnovom bolešću liječenih upadacitinibom podudarao se s poznatim sigurnosnim profilom upadacitiniba.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcijskog liječenja, učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 12 tjedana iznosila je 1,9% u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg, a 1,7% u skupini koja je primala placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju terapije održavanja, učestalost ozbiljnih infekcija tijekom 52 tjedna iznosila je 3,2% odnosno 5,7% u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg, a 4,5% u skupini koja je primala placebo. U bolesnika s odgovorom na indukcijsko liječenje upadacitinibom u dozi od 45 mg, dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg iznosila je 5,1 odnosno 7,3 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije u ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja bile su gastrointestinalne infekcije.

Gastrointestinalne perforacije

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja u indukcijskim kliničkim ispitivanjima faze 3, gastrointestinalna perforacija prijavljena je u 1 bolesnika (0,1%) liječenog upadacitinibom u dozi od 45 mg i niti u jednog bolesnika na placebo tijekom 12 tjedana. U svih bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (n = 938) tijekom indukcijskih ispitivanja, gastrointestinalna perforacija prijavljena je u 4 bolesnika (0,4%).

U dugoročnom placebom kontroliranom razdoblju, gastrointestinalna perforacija prijavljena je u 1 bolesnika koji je primao placebo (0,7 na 100 bolesnik-godina), u 1 bolesnika koji je primao upadacitinib u dozi od 15 mg (0,4 na 100 bolesnik-godina) i u 1 bolesnika koji je primao upadacitinib u dozi od 30 mg (0,4 na 100 bolesnik-godina). U svih bolesnika liječenih upadacitinibom za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue*) u dozi od 30 mg (n = 336), gastrointestinalna perforacija prijavljena je u 3 bolesnika (0,8 na 100 bolesnik-godina) tijekom dugotrajnog liječenja.

Laboratorijska odstupanja

U kliničkim ispitivanjima indukcijskog liječenja i terapije održavanja, promjene laboratorijskih vrijednosti povezane s liječenjem upadacitinibom, odnosno povećanje ALT-a i/ili povećanje AST-a ($\geq 3 \times \text{GGN}$), vrijednosti CPK-a ($> 5 \times \text{GGN}$), neutropenije ($\text{ABN} < 1 \times 10^9$ stanica/l) i parametara lipida, uglavnom su bile slične onima u kliničkim ispitivanjima primjene kod reumatske bolesti, atopijskog dermatitisa i ulceroznog kolitisa. Uočene su promjene tih laboratorijskih parametara ovisne o dozi, a bile su povezane s liječenjem upadacitinibom od 15 mg i 30 mg.

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcijskog liječenja u trajanju do 12 tjedana, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ stanica/l u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 2,2% bolesnika u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg i 2,0% bolesnika u skupini koja je primala placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 tjedna, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ stanica/l u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 4,6% odnosno 5,2% bolesnika u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg i 1,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto kad je zabilježena vrijednost $\text{ABL} < 0,5 \times 10^9$ stanica/l (vidjeti dio 4.2). Za vrijeme liječenja upadacitinibom nisu opažene značajne promjene srednje vrijednosti broja limfocita tijekom vremena.

U placebom kontroliranim ispitivanjima indukcijskog liječenja u trajanju do 12 tjedana, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dl u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 2,7% bolesnika u skupini liječenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg i 1,4% bolesnika u skupini koja je primala placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 tjedna, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dl u najmanje jednom mjerenju zabilježeno je u 1,4% odnosno 4,4% bolesnika u skupinama liječenim upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg i 2,8%

bolesnika u skupini koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto kad je zabilježena vrijednost Hb < 8g/dl (vidjeti dio 4.2). Za vrijeme liječenja upadacitinibom nisu opažene značajne promjene srednje vrijednosti koncentracije hemoglobina tijekom vremena.

Starije osobe

Na temelju ograničenih podataka o bolesnicima u dobi od 65 godina i više s atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, zabilježena je veća stopa ukupnih nuspojava upadacitiniba u dozi od 30 mg u odnosu na dozu od 15 mg (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ukupno je 541 adolescent u dobi od 12 do 17 godina s atopijskim dermatitisom liječen u globalnim ispitivanjima faze 3 (n = 343) i u dodatnim podispitivanjima u adolescenata (n = 198), od kojih je 264 primalo dozu od 15 mg, a 265 je primalo dozu od 30 mg. Sigurnosni profil za upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg u adolescenata bio je sličan sigurnosnom profilu zabilježenom u odraslih. Kod dugotrajne izloženosti, nuspojava kožnih papiloma zabilježena je u 3,4% odnosno u 6,8% adolescenata s atopijskim dermatitisom u skupini koja je primala upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima upadacitinib primjenjivao do doza koje s obzirom na dnevni AUC odgovaraju tabletama s produljenim oslobađanjem od 60 mg primijenjenima jedanput na dan. Nuspojave su bile usporedive s onima opaženima pri nižim dozama i nisu utvrđene nikakve specifične toksičnosti. Približno 90% upadacitiniba eliminira se iz sistemske cirkulacije unutar 24 sata od primjene doze (unutar doznog raspona koji se ocjenjivao u kliničkim ispitivanjima). U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova i simptoma nuspojava. Bolesnici u kojih se jave nuspojave trebaju primiti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori Janus kinaze (JAK), ATK oznaka: L04AF03

Mehanizam djelovanja

Upadacitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor Janus kinaze (JAK). JAK enzimi su unutarstanični enzimi koji prenose signale citokina ili faktora rasta koji sudjeluju u čitavom nizu različitih staničnih procesa, uključujući upalne odgovore, hematopoezu i imunosni nadzor. Obitelj JAK enzima sastoji se od četiri člana JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, koji rade u parovima kako bi fosforilirali i aktivirali prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *signal transducers and activators of transcription*, STAT). Tom se fosforilacijom, pak, modulira genska ekspresija i stanična funkcija. JAK1 važan je za signalizaciju upalnih citokina, dok je JAK2 važan za sazrijevanje crvenih krvnih stanica, a signalizacija putem JAK3 igra ulogu u imunosnom nadzoru i funkciji limfocita.

U staničnim testovima u ljudi upadacitinib preferencijalno inhibira signalizaciju putem JAK1 ili JAK1/3, s funkcionalnom selektivnošću naspram citokinskih receptora koji prenose signale putem parova JAK2. Atopijski dermatitis pokreću proupalni citokini (uključujući IL-4, IL-13, IL-22, TSLP,

IL-31 i IFN- γ) koji prenose signale putem JAK1. Inhibicija JAK1 upadacitinibom smanjuje signalizaciju mnogih medijatora koji pokreću znakove i simptome atopijskog dermatitisa, poput ekcematoznih kožnih lezija i pruritusa. Proupalni citokini (prvenstveno IL-6, IL-7, IL-15 i IFN γ) provode signale putem JAK1 i uključeni su u patologiju upalnih bolesti crijeva. Inhibicija JAK1 upadacitinibom modulira signalizaciju citokina ovisnih o JAK-u koji su osnova upalnog opterećenja te znakova i simptoma upalnih bolesti crijeva.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija fosforilacije STAT3 inducirane djelovanjem IL-6 i fosforilacije STAT5 inducirane djelovanjem IL-7

U punoj krvi zdravih dobrovoljaca primjena upadacitiniba (formulacije s trenutnim oslobađanjem) dovela je do o dozi i koncentraciji ovisne inhibicije fosforilacije STAT3 inducirane djelovanjem IL-6 (JAK1/JAK2) i fosforilacije STAT5 inducirane djelovanjem IL-7 (JAK1/JAK3). Maksimalna inhibicija opažena je 1 sat nakon primjene doze lijeka, a do kraja intervala doziranja vratila se gotovo na početnu razinu.

Limfociti

U bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenje upadacitinibom bilo je povezano s malim, prolaznim porastom srednje vrijednosti ABL-a od početka ispitivanja do 36. tjedna, koji se s nastavkom liječenja postupno vratio na početnu vrijednost ili blizu te vrijednosti.

C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (hsCRP)

U bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenje upadacitinibom bilo je povezano sa sniženjima srednjih vrijednosti hsCRP-a od početne razine već u 1. tjednu, koja su se održala i u nastavku liječenja.

Ispitivanja cjepiva

Utjecaj upadacitiniba na humoralni odgovor nakon primjene rekombinantnog adjuvantiranog glikoprotein E cjepiva protiv herpes zosteru procijenjen je u 93 bolesnika s reumatoidnim artritismom pod stabilnom terapijom upadacitinibom u dozi od 15 mg. 98% bolesnika je istodobno primalo metotreksat. 49% bolesnika je bilo na oralnim kortikosteroidima na početku ispitivanja. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definiranim kao $\geq$ četverostruko povećanje razine titra koncentracije anti-glikoproteina E u 16. tjednu (4 tjedna nakon cijepljenja 2. dozom) u odnosu na vrijednosti prije cijepljenja. Cijepljenje bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg rezultiralo je zadovoljavajućim humoralnim odgovorom u 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) bolesnika u 16. tjednu.

Utjecaj upadacitiniba na humoralni odgovor nakon primjene inaktiviranog pneumokoknog polisaharidnog konjugiranog cjepiva (13-valentno, adsorbirano) procijenjen je u 111 bolesnika s reumatoidnim artritismom pod stabilnom terapijom upadacitinibom u dozi od 15 mg (n = 87) ili 30 mg (n = 24). 97% bolesnika (n = 108) istodobno je primalo metotreksat. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definiranim kao $\geq$ dvostruko povećanje koncentracije antitijela od početne vrijednosti do 4. tjedna u najmanje 6 od 12 pneumokoknih antigena (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Rezultati u 4. tjednu pokazali su zadovoljavajući humoralni odgovor u 67,5% (95% CI: 57,4; 77,5) bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 56,5% (95% CI: 36,3; 76,8) bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 30 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, multicentričnih ispitivanja faze 3, provedenih u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji su zadovoljavali ACR/EULAR klasifikacijske kriterije iz 2010. godine (vidjeti Tablicu 4). U ispitivanjima su mogli sudjelovati bolesnici u dobi od 18 i više godina. Na početku ispitivanja bolesnici su morali imati najmanje 6 bolnih i 6 otečenih zglobova te dokaze sistemske upale utvrđene na temelju povišenja vrijednosti hsCRP-a. Četiri ispitivanja imala su dugoročne produžetke u trajanju do 5 godina, a jedno ispitivanje (SELECT-COMPARE) imalo je dugoročni produžetak u trajanju do 10 godina.

U svakom od tih ispitivanja primarna je analiza obuhvatila sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu upadacitiniba ili placeba, a za kategoričke se mjere ishoda koristila zamjena nedostajućih podataka (imputacija) za bolesnike bez odgovora.

U svim je ispitivanjima faze 3 djelotvornost opažena kod primjene upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan u načelu bila slična onoj opaženoj kod primjene upadacitiniba u dozi od 30 mg jedanput na dan.

Tablica 4 Sažetak kliničkih ispitivanja

Naziv ispitivanja	Populacija (n)	Liječene skupine	Ključne mjere ishoda
SELECT-EARLY	Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om ^a (947)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Primarna mjera ishoda: klinička remisija (DAS28-CRP) u 24. tjednu • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiografska progresija (mTSS) • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX ^b (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u 14. tjednu • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Jutarnja ukočenost

Naziv ispitivanja	Populacija (n)	Liječene skupine	Ključne mjere ishoda
SELECT-NEXT	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD ^c (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija ksDMARD-ovima	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u 12. tjednu • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT-F
SELECT-COMPARE	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTXd (1629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Osnovna terapija MTX-om	• Primarna mjera ishoda: klinička remisija (DAS28-CRP) u 12. tjednu • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR20 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u odnosu na adalimumab • Radiografska progresija (mTSS) • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT-F
SELECT-BEYOND	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD ^e (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija ksDMARD-ovima	• Primarna mjera ishoda: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u 12. tjednu • ACR20 • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Naziv ispitivanja	Populacija (n)	Liječene skupine	Ključne mjere ishoda
Kratice: ACR20 (ili 50) = poboljšanje za $\geq 20\%$ (ili $\geq 50\%$) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; bDMARD = biološki antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; CRP = C-reaktivni protein; DAS28 (engl. <i>Disease Activity Score 28 joints</i>) = indeks aktivnosti bolesti na 28 zglobova; mTSS (engl. <i>modified Total Sharp Score</i>) = ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici; ksDMARD = konvencionalni sintetski antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; HAQ-DI (engl. <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>) = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; SF-36 PCS (engl. <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary</i>) = rezultat za tjelesnu komponentu kratkog upitnika o zdravstvenom stanju od 36 pitanja; CDAI (engl. <i>Clinical Disease Activity Index</i>) = klinički indeks aktivnosti bolesti; FACIT-F (engl. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>) = rezultat za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest; MTX = metotreksat; n = broj randomiziranih bolesnika ^a Bolesnici prethodno nisu primali MTX ili su primili najviše 3 tjedne doze MTX-a ^b Bolesnici nisu dovoljno dobro odgovorili na MTX ^c Bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na ksDMARD-ove; bolesnici koji su prethodno primali najviše jedan bDMARD mogli su sudjelovati u ispitivanju (do 20% ukupnog broja bolesnika) ako je njihova izloženost tom lijeku bila ograničena (< 3 mjeseca) ili ako su morali prekinuti primjenu bDMARD-a zbog nepodnošenja ^d Bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na MTX; bolesnici koji su prethodno primali najviše jedan bDMARD (osim adalimumaba) mogli su sudjelovati u ispitivanju (do 20% ukupnog broja bolesnika u ispitivanju) ako je njihova izloženost tom lijeku bila ograničena (< 3 mjeseca) ili ako su morali prekinuti primjenu bDMARD-a zbog nepodnošenja ^e Bolesnici koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje jedan bDMARD ili ga nisu podnosili			

Klinički odgovor

Remisija i niska aktivnost bolesti

U ispitivanjima je nisku aktivnost bolesti ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$) i kliničku remisiju ($\text{DAS28-CRP} < 2,6$) postigao značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg nego onih koji su primali placebo, MTX ili adalimumab (Tablica 5). U ispitivanju SELECT-COMPARE su u usporedbi s adalimumabom ostvarene značajno veće stope niske aktivnosti bolesti u 12. tjednu. Sveukupno su i stope niske aktivnosti bolesti i stope kliničke remisije bile dosljedne u svim populacijama bolesnika, uz MTX ili bez njega. Nakon 3 godine, u ispitivanju SELECT-COMPARE 297/651 (45,6%) i 111/327 (33,9%) bolesnika nastavilo je prvotno randomizirano liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno adalimumabom, a u ispitivanju SELECT-EARLY 216/317 (68,1%) i 149/315 (47,3%) bolesnika nastavilo je prvotno randomizirano liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno monoterapijom MTX-om. Među bolesnicima koji su nastavili prvotno dodijeljeno liječenje, niska razina bolesti i klinička remisija održali su se tijekom 3 godine.

ACR odgovor

U svim je ispitivanjima više bolesnika tijekom 12 tjedana postiglo odgovore ACR20, ACR50 i ACR70 uz upadacitinib u dozi od 15 mg nego uz placebo, MTX ili adalimumab (Tablica 5). Nastup djelotvornosti kod svih je mjerila bio brz, uz veće odgovore primijećene već od 1. tjedna za ACR20. Opažene su dugotrajne stope odgovora (uz MTX ili bez njega), a odgovori ACR20/50/70 održali su se tijekom 3 godine među bolesnicima koji su nastavili prvotno dodijeljeno liječenje.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg u monoterapiji ili u kombinaciji s ksDMARD-ovima dovelo je do poboljšanja pojedinačnih sastavnica ACR odgovora, uključujući broj bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu i liječnikovu opću ocjenu, HAQ-DI rezultat, ocjenu boli i vrijednost hsCRP-a.

Tablica 5 Odgovor i remisija

Ispiti- vanje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT MONO Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		SELECT NEXT Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Tjedan											
Niska aktivnost bolesti: DAS28-CRP ≤ 3,2 (% bolesnika)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
Klinička remisija: DAS28-CRP < 2,6 (% bolesnika)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% bolesnika)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% bolesnika)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% bolesnika)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤ 10 (% bolesnika)											
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		

Kratice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 50% ili ≥ 70%) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; CDAI = klinički indeks aktivnosti bolesti; CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = indeks aktivnosti bolesti na 28 zglobova; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

^f p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

^g nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

^h nominalna p-vrijednost ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

ⁱ nominalna p-vrijednost ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

^j nominalna p-vrijednost < 0,05 za upadacitinib u odnosu na adalimumab

^k nominalna p-vrijednost ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

^l nominalna p-vrijednost < 0,05 za upadacitinib u odnosu na MTX

Napomena: Podaci za 48. tjedan proizlaze iz analize potpunog skupa podataka za analizu prema randomiziranoj skupini, u kojoj se koristila zamjena nedostajućih podataka (imputacija) za bolesnike bez odgovora.

Inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova ocjenjivala se na temelju ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS) i njegovim sastavnicama - rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora u 24./26. tjednu i 48. tjednu ispitivanja SELECT-EARLY i SELECT-COMPARE.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do značajno veće inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova u usporedbi s placebom u kombinaciji s MTX-om u ispitivanju SELECT-COMPARE te kao monoterapija u usporedbi s MTX-om u ispitivanju SELECT-EARLY (Tablica 6). Analize su pokazale da su rezultati za eroziju i za suženje zglobnog prostora bili u skladu s ukupnim rezultatima. U oba je ispitivanja udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena mTSS rezultata za ≤ 0) bio značajno veći uz upadacitinib u dozi od 15 mg. U oba se ispitivanja inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova održala tijekom 96 tjedana za bolesnike koji su nastavili prvotno dodijeljeno liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg (na temelju dostupnih rezultata od 327 bolesnika iz SELECT-COMPARE ispitivanja i 238 bolesnika iz SELECT-EARLY ispitivanja).

Tablica 6 Radiografske promjene

Ispitivanje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Liječena skupina					
Ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti					
24. ^b /26. ^c tjedan	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
48. tjedan	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Udio bolesnika bez radiografske progresije^d					
24. ^b /26. ^c tjedan	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
48. tjedan	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Kratice: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a Svi podaci za placebo u 48. tjednu dobiveni su linearnom ekstrapolacijom ^b SELECT-EARLY ^c SELECT-COMPARE ^d Izostanak progresije definira se kao promjena mTSS rezultata za ≤ 0 ^e nominalna p-vrijednost $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX ^f p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,01$ za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX ^g p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX					

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg u monoterapiji ili u kombinaciji s ksDMARD-ovima dovelo je do značajno većeg poboljšanja tjelesne funkcije u odnosu na sve usporedne lijekove, što je utvrđeno upitnikom HAQ-DI (vidjeti Tablicu 7). Poboljšanje HAQ-DI održalo se tijekom 3 godine za bolesnike koji su nastavili prvotno dodijeljeno liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg na temelju dostupnih rezultata iz SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY ispitivanja.

Tablica 7 Srednja vrijednost promjene početnog HAQ-DI rezultata^{a,b}

Ispitiva- nje	SELECT EARLY Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om		SELECT MONO Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		SELECT NEXT Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na ksDMARD		SELECT COMPARE Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na biološki lijek	
	MT X	UPA 15 mg	MT X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Liječena skupina	X	UPA 15 mg	X	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Početni rezultat, srednja vrijednost	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
12. ^c /14. ^d tjedan	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	-0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
24. ^e /26. ^f tjedan	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Kratice: ADA = adalimumab; HAQ-DI = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Prikazani podaci predstavljaju srednje vrijednosti.

^b Indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja: 0 = najbolje, 3 = najgore; 20 pitanja, 8 kategorija: odijevanje i njega, ustajanje, hranjenje, hod, higijena, dohvaćanje stvari, stisak šake i aktivnosti.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

^h nominalna p-vrijednost $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo ili MTX

ⁱ nominalna p-vrijednost $\leq 0,01$ za upadacitinib u odnosu na adalimumab

U ispitivanjima SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT i SELECT-COMPARE liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do značajno većeg poboljšanja srednjeg trajanja jutarnje ukočenosti zglobova u usporedbi s placebo ili MTX-om.

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici liječeni upadacitinibom, u usporedbi s onima koji su primali placebo ili MTX, prijavili značajno poboljšanje kvalitete života prema ocjeni bolesnika, koje se određivalo rezultatom za tjelesnu komponentu u Kratkom upitniku o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (SF-36). Osim toga, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, oni liječeni upadacitinibom prijavili su i značajno poboljšanje umora, koje se određivalo rezultatom za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest (FACIT-F).

Psorijatični artritis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, provedena u bolesnika u dobi od 18 i više godina s umjerenim do teškim oblikom aktivnog psorijatičnog artritisa. Svi su bolesnici imali aktivan psorijatični artritis najmanje 6 mjeseci na temelju Klasifikacijskih kriterija za psorijatični artritis (engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), najmanje 3 bolna zglobova i najmanje 3 otečena zglobova, te aktivnu plak psorijazu ili povijest plak psorijaze. Za oba ispitivanja primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli ACR20 odgovor u 12. tjednu.

SELECT-PsA 1 bilo je ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno u 1705 bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje jedan nebiološki DMARD ili ga nisu podnosili. Na početku ispitivanja 1393 (82%) bolesnika bila su istodobno barem na jednom nebiološkom DMARD-u; 1084 (64%) bolesnika istodobno su primala samo MTX; a 311 (18%) bolesnika bilo je na monoterapiji. Bolesnici su primali upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan, adalimumab ili placebo. U 24. tjednu svi bolesnici randomizirani za primanje placeba su na zaslijepljeni način prebačeni na upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. SELECT-PsA 1 imao je dugoročni produžetak u trajanju do 5 godina.

SELECT-PsA 2 bilo je ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno u 642 bolesnika koja nisu dovoljno dobro odgovorila na najmanje jedan biološki DMARD ili ga nisu podnosila. Na početku ispitivanja 296 (46%) bolesnika bilo je istodobno barem na jednom nebiološkom DMARD-u; 222 (35%) bolesnika istodobno su primala samo MTX; a 345 (54%) bolesnika bilo je na monoterapiji. Bolesnici su dobivali upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan ili placebo. U 24. tjednu svi bolesnici randomizirani za primanje placeba su na zaslijepljeni način prebačeni na upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan. SELECT-PsA 2 imao je dugoročni produžetak u trajanju do 3 godine.

Klinički odgovor

U oba ispitivanja statistički značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ACR20 odgovor u odnosu na placebo u 12. tjednu (Tablica 8). Nastup djelotvornosti je bio brz u pogledu svih promatranih mjera, uz veće odgovore primijećene već od 2. tjedna za ACR20.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih sastavnica ACR odgovora, uključujući broj osjetljivih/bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu i liječnikovu opću ocjenu, HAQ-DI rezultat, ocjenu boli i vrijednost hsCRP-a u usporedbi s placebo.

U ispitivanju SELECT-PsA 1 upadacitinib u dozi od 15 mg postigao je neinferiornost u usporedbi s adalimumabom u udjelu bolesnika koji su postigli ACR20 odgovor u 12. tjednu; međutim, superiornost nad adalimumabom nije se mogla dokazati.

U oba ispitivanja opaženi su dosljedni odgovori u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda.

Dokazana je djelotvornost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podskupine, uključujući početni indeks tjelesne mase, početni hsCRP i broj prethodnih nebioloških DMARD-ova (≤ 1 ili > 1).

Tablica 8 Klinički odgovor u ispitivanjima SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

Ispitivanje	SELECT-PsA 1 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na nebiološki DMARD			SELECT-PsA 2 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
12. tjedan	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Razlika od placeba (interval pouzdanosti od 95%)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
24. tjedan	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
56. tjedan		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)

Ispitivanje	SELECT-PsA 1 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na nebiološki DMARD			SELECT-PsA 2 Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD	
ACR50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
12. tjedan	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
24. tjedan	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
56. tjedan		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
12. tjedan	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
24. tjedan	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
56. tjedan		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)					
12. tjedan	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
24. tjedan	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
56. tjedan		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Povlačenje entezitisa (LEI=0), % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^a					
12. tjedan	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
24. tjedan	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
56. tjedan		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Povlačenje daktilitisa (LDI=0), % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^b					
12. tjedan	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
24. tjedan	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
56. tjedan		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^c					
16. tjedan	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
24. tjedan	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
56. tjedan		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^c					
16. tjedan	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
24. tjedan	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
56. tjedan		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Kratice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za ≥ 20% (ili ≥ 50% ili ≥ 70%) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva, ADA = adalimumab; bDMARD = biološki antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti; MDA = minimalna aktivnost bolesti (engl. <i>minimal disease activity</i>); PASI75 (ili 90) = poboljšanje za ≥ 75% (ili ≥ 90%) prema indeksu proširenosti i težine psorijaze (engl. <i>Psoriasis Area and Severity Indeks</i>); PBO = placebo; UPA= upadacitinib Bolesnici koji su prekinuli randomizirano liječenje ili za koje su nedostajali podaci u tjednu procjene u analizama su navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju. Za MDA, povlačenje entezitisa i povlačenje daktilitisa u 24./56. tjednu, ispitanici koji su u 16. tjednu primili terapiju za ublažavanje simptoma (engl. <i>rescue</i>) u analizama su navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju.					
^a U bolesnika s entezitisom na početku (n = 241, 270 odnosno 265 za SELECT-PsA 1 i n = 144 odnosno 133 za SELECT-PsA 2)					
^b U bolesnika s daktilitisom na početku (n = 126, 136 odnosno 127 za SELECT-PsA 1 i n = 64 odnosno 55 za SELECT-PsA 2)					
^c U bolesnika s psorijazom na ≥ 3% površine tijela na početku (n = 211, 214 odnosno 211 za SELECT-PsA 1 i n = 131 odnosno 130 za SELECT-PsA 2)					
^d Primarna mjera ishoda					
^e p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo					
^f p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na adalimumab (test neinferiornosti)					

Radiografski odgovor

U ispitivanju SELECT-PsA 1 inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiografski, a izražena je promjenom u odnosu na početne vrijednosti ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njegovim sastavnicama, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora u 24. tjednu.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do statistički značajno veće inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova u usporedbi s placebom u 24. tjednu (Tablica 9). Rezultati za eroziju i za suženje zglobnog prostora bili su u skladu s ukupnim rezultatima. Udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena mTSS rezultata za $\leq 0,5$) bio je veći uz upadacitinib u dozi od 15 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu.

Tablica 9 Radiografske promjene u ispitivanju SELECT-PsA 1

Liječena skupina	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (interval pouzdanosti od 95%)			
24. tjedan	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
56. tjedan ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Udio bolesnika bez radiografske progresije^b, % (interval pouzdanosti od 95%)			
24. tjedan	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
56. tjedan ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Kratice: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib			
^a Svi podaci za placebo u 56. tjednu dobiveni su linearnom ekstrapolacijom			
^b Izostanak progresije definira se kao promjena mTSS rezultata za $\leq 0,5$			
^c p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo			

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

U ispitivanju SELECT-PsA 1 bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti kako je ocijenjeno prema HAQ-DI u 12. tjednu (-0,42 [interval pouzdanosti od 95%: -0,47, -0,37]) u usporedbi s placebom (-0,14 [interval pouzdanosti od 95%: -0,18, -0,09]); poboljšanje u bolesnika liječenih adalimumabom iznosilo je -0,34 (interval pouzdanosti od 95%: -0,38, -0,29). U ispitivanju SELECT-PsA 2 bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti prema HAQ-DI u 12. tjednu (-0,30 [interval pouzdanosti od 95%: -0,37, -0,24]) u usporedbi s placebom (-0,10 [interval pouzdanosti od 95%: -0,16, -0,03]). Poboljšanje tjelesne funkcije održalo se do 56. tjedna u oba ispitivanja.

Kvalitetu života povezanu sa zdravljem ocijenilo se prema upitniku SF-36v2. U oba ispitivanja bolesnici koji su primali upadacitinib u dozi od 15 mg doživjeli su statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti rezultata za tjelesnu komponentu (engl. *Physical Component Summary*) u usporedbi s placebom u 12. tjednu. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do 56. tjedna u oba ispitivanja.

Bolesnici koji su primali upadacitinib u dozi od 15 mg doživjeli su statistički značajno poboljšanje umora u odnosu na početne vrijednosti, prema rezultatu upitnika FACIT-F, u 12. tjednu u usporedbi s placebom u oba ispitivanja. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do 56. tjedna u oba ispitivanja.

Na početku je psorijatični spondilitis zabilježen u 31% bolesnika u ispitivanju SELECT-PsA 1 i 34% bolesnika u ispitivanju SELECT-PsA 2. Bolesnici s psorijatičnim spondilitisom liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti rezultata

prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti održala su se do 56. tjedna u oba ispitivanja.

Aksijalni spondiloartritis

Neradiografski aksijalni spondiloartritis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika u dobi od 18 godina ili više s aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno u 314 bolesnika s aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje dva nesteroidna protuupalna lijeka (NSAIL-a), koji ih ne podnose ili su im NSAIL-ovi kontraindicirani. Bolesnici su morali pokazivati objektivne znakove upale, indicirane povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP) (s vrijednosti > gornje granice normale) i/ili vidljivim sakroilitisom na snimci magnetske rezonancije (MR), a bez definitivnih radiografskih znakova strukturalnog oštećenja na sakroilijačnim zglobovima. Bolesnicima je aktivna bolest definirana na temelju Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) ≥ 4 i ukupne ocjene bolesnikove procjene boli u leđima ≥ 4 , prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici (0-10) (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) tijekom posjeta kod probira i prilikom posjeta na početku ispitivanja. Na početku ispitivanja, bolesnici su imali simptome neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa u prosjeku 9,1 godinu, a 29,1% bolesnika istodobno je uzimalo ksDMARD. Njih 32,9% nije dovoljno dobro odgovorilo ili nije podnosilo terapiju bDMARD-om. Bolesnici su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ili placebo. U 52. tjednu svi bolesnici randomizirani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u 14. tjednu postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40). Ispitivanje je imalo dugoročni produžetak u trajanju do 2 godine. Od bolesnika koji su u početku bili randomizirani na upadacitinib, 75% (117/156) u SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) nastavilo je terapiju tijekom 2 godine.

Klinički odgovor

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u 14. tjednu (Tablica 10). Brojčana razlika među liječenim skupinama opažena je u svim vremenskim točkama u razdoblju između 2. i 14. tjedna.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih sastavnica ASAS-a (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, upala i funkcija) i drugih mjera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u 14. tjednu u usporedbi s placebom.

Dokazana je djelotvornost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podskupine, uključujući spol, početni indeks tjelesne mase, trajanje simptoma neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, početni hsCRP, MR-om potvrđen sakroilitis i neovisno o prethodnoj upotrebi bDMARD-ova.

Tablica 10. Klinički odgovor u ispitivanju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Liječena skupina	placebo	upadacitinib 15 mg
N	157	156
ASAS40, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)^a		
14. tjedan	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Razlika u odnosu na placebo (interval pouzdanosti od 95%)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
52. tjedan	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)^a		
14. tjedan	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS djelomična remisija, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. tjedan	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. tjedan	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Promjena od početnih vrijednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)		
14. tjedan	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS neaktivna bolest, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. tjedan	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS niska aktivnost bolesti, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)		
14. tjedan	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Kratice: ASAS20 (ili ASAS40) = poboljšanje za $\geq 20\%$ (ili $\geq 40\%$) prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa; ASDAS-CRP = Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa – C-reaktivni protein; BASDAI = Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis ^a ASAS20 (ASAS40) odgovor definira se kao poboljšanje za $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) i apsolutno poboljšanje od početnih vrijednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, funkcija i upala) i bez pogoršanja u potencijalnoj preostaloj domeni (definirano kao pogoršanje za $\geq 20\%$ i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definirano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40). ^b p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo ^c p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet $\leq 0,01$ za upadacitinib u odnosu na placebo ^d Nominalna vrijednost $p \leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo, prema unaprijed određenoj sekvenci testiranja kontroliranoj za multiplicitet Za binarne mjere ishoda rezultati se temelje na analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora u kombinaciji s višestrukom imputacijom. Za kontinuirane mjere ishoda rezultati se temelje na srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata, s pomoću modela miješanih učinaka za analizu ponovljenih mjerenja.		

Djelotvornost je održana tijekom dvije godine prema procjenama iz mjera ishoda prikazanih u Tablici 10.

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom prema indeksu BASFI u 14. tjednu.

Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima noću u usporedbi s placebom u 14. tjednu.

Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja, izmjereno prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS, u usporedbi s placebom u 14. tjednu.

Poboljšanja prema BASFI, u ukupnim i noćnim bolovima u leđima, ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS održana su tijekom 2 godine.

Objektivna mjera upale

Znakovi upale procijenjeni su magnetskom rezonancijom (MR) i izraženi kao promjena u odnosu na početni rezultat za sakroilijačne zglobove prema kanadskom konzorciju za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC). U 14. tjednu opaženo je značajno poboljšanje upalnih znakova sakroilijačnih zglobova kod bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Poboljšanje upale prema procjeni MR-om održano je tijekom 2 godine.

Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja provedena u bolesnika u dobi od 18 i više godina s aktivnim ankilozantnim spondilitisom na temelju Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) ≥ 4 i ukupne ocjene bolesnikove procjene boli u leđima ≥ 4 . Oba su ispitivanja imala dugoročni produžetak u trajanju do 2 godine.

SELECT-AXIS 1 bilo je placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 14 tjedana provedeno u 187 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na najmanje dva NSAIL-a, koji ih ne podnose ili kojima su NSAIL-ovi kontraindicirani i nisu prethodno bili izloženi biološkim DMARD-ovima. Na početku ispitivanja bolesnici su imali simptome ankilozantnog spondilitisa u prosjeku 14,4 godine, a približno 16% bolesnika istodobno je uzimalo ksDMARD. Bolesnici su dobivali upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan ili placebo. U 14. tjednu svi bolesnici randomizirani za primanje placeba su prebačeni na upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u 14. tjednu postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40).

SELECT-AXIS 2 (AS) bilo je placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 14 tjedana, provedeno u 420 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom koji su ranije bili izloženi bDMARD-ovima (77,4% njih imalo je izostanak djelotvornosti inhibitora TNF-a ili inhibitora interleukina 17 (IL-17i); 30,2% bolesnika nije podnosilo lijek; 12,9% njih ranije je već bilo izloženo, ali nisu imali nedostatak djelotvornosti dva bDMARD-a). Na početku ispitivanja bolesnici su imali simptome ankilozantnog spondilitisa u prosjeku 12,8 godina, a otprilike 31% bolesnika istodobno je uzimalo ksDMARD. Bolesnici su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno ili placebo. U 14. tjednu svi bolesnici randomizirani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji u 14. tjednu postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40).

Od bolesnika koji su u početku bili randomizirani na upadacitinib, 72% (67/93) u SELECT-AXIS 1 i 77% (163/211) u SELECT-AXIS 2 (AS) nastavilo je terapiju tijekom 2 godine.

Klinički odgovor

U oba ispitivanja značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u 14. tjednu (Tablica 11). Brojčana razlika među liječenim skupinama opažena je od 2. tjedna za ispitivanje SELECT-AXIS 1 i od 4. tjedna za ispitivanje SELECT-AXIS 2 (AS) za ASAS40.

Liječenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinih sastavnica ASAS-a (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, upala i funkcija) i drugih mjera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u 14. tjednu u usporedbi s placebo.

Dokazana je djelotvornost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procijenjene podskupine, uključujući spol, početni indeks tjelesne mase, trajanje simptoma AS-a, početni hsCRP i raniju primjenu bDMARD-ova.

Tablica 11 Klinički odgovor

Ispitivanje	SELECT-AXIS 1 Bolesnici koji nisu prethodno primali bDMARD-ove		SELECT-AXIS 2 (AS) Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na bDMARD-ove	
Liječena skupina	placebo	upadacitinib 15 mg	placebo	upadacitinib 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^{a,b}				
14. tjedan	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Razlika od placeba (interval pouzdanosti od 95%)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%) ^a				
14. tjedan	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS djelomična remisija, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^c	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7) ^c
BASDAI 50, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8) ^c
Promjena od početnih vrijednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	-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 neaktivna bolest, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS niska aktivnost bolesti, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^f	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8) ^c
ASDAS veliko poboljšanje, % bolesnika (interval pouzdanosti od 95%)				
14. tjedan	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

^a ASAS20 (ASAS40) odgovor definira se kao poboljšanje za ≥ 20% (≥ 40%) i apsolutno poboljšanje od početnih vrijednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, ukupna ocjena boli u leđima, funkcija i upala) i bez pogoršanja u potencijalnoj preostaloj domeni (definirano kao pogoršanje za ≥ 20% i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definirano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40).

^b primarna mjera ishoda

^c p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,001 za upadacitinib u odnosu na placebo

^d p-vrijednost kontrolirana za multiplicitet ≤ 0,01 za upadacitinib u odnosu na placebo

^e usporedba koja nije kontrolirana za multiplicitet

^f post-hoc analiza za SELECT-AXIS 1, nije kontrolirana za multiplicitet

Za binarne mjere ishoda rezultati 14. tjedna temelje se na analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora (SELECT-AXIS 1) i analizi u kojoj su nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora u kombinaciji s višestrukom imputacijom (SELECT-AXIS 2 [AS]). Za kontinuirane mjere ishoda rezultati 14. tjedna temelje se na srednjoj vrijednosti promjene od početnih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata, s pomoću miješanih modela za analizu ponovljenih mjerenja.

U oba ispitivanja djelotvornost je održana tijekom 2 godine prema procjenama iz mjera ishoda prikazanih u tablici 11.

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

U oba ispitivanja bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom prema Bath funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) u 14. tjednu. Poboljšanje indeksa BASFI održano je tijekom 2 godine.

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u 14. tjednu značajno smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima tijekom noći u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima tijekom noći održano je tijekom 2 godine.

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u 14. tjednu značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja izmjereno prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Poboljšanja prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS održana su tijekom 2 godine.

Entezitis

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici s postojećim entezitisom (n = 310) liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje postojećeg entezitisa u 14. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, na temelju promjena u odnosu na početne vrijednosti prema Maastricht ocjeni entezitisa kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES). Poboljšanje entezitisa održano je tijekom 2 godine.

Spinalna mobilnost

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajna poboljšanja u pogledu spinalne mobilnosti u 14. tjednu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, na temelju promjena u odnosu na početne vrijednosti prema Bath metrološkom indeksu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI). Poboljšanja prema BASMI-u održana su tijekom 2 godine.

Objektivna mjera upale

Znakovi upale procijenjeni su magnetskom rezonancijom (MR) i izraženi su kao promjena u odnosu na početne vrijednosti prema SPARCC rezultatu za kralježnicu. U oba ispitivanja u 14. tjednu opaženo je značajno poboljšanje upalnih znakova u kralježnici u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u usporedbi s placebom. Poboljšanje upale prema procjeni magnetskom rezonancijom (MR) održano je tijekom 2 godine.

Gigantocelularni arteritis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 SELECT-GCA, provedenom na bolesnicima u dobi od 50 godina i starijima s novonastalim ili recidivirajućim gigantocelularnim arteritisom. SELECT-GCA bilo je ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u kojem je 428 bolesnika randomizirano u omjeru 2:1:1 i primalo jedanput dnevno dozu od 15 mg upadacitiniba, 7,5 mg upadacitiniba ili placebo. Svi su bolesnici primali terapiju kortikosteroidima (prednizon ili prednizolon) kao osnovnu terapiju. Skupine liječene upadacitinibom pridržavale su se unaprijed određenog režima postupnog smanjenja doze kortikosteroida s ciljem postizanja doze od 0 mg do 26. tjedna, a skupina koja je primala placebo pridržavala se unaprijed određenog režima postupnog smanjenja doze kortikosteroida s ciljem postizanja doze od 0 mg do 52. tjedna. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli održanu remisiju u 52. tjednu, koja se definira kao odsutnost znakova i simptoma gigantocelularnog arteritisa od 12. do 52. tjedna i pridržavanje režima postupnog smanjenja doze kortikosteroida definiranog protokolom. Bolesnici koji

su prerano prekinuli ispitivano liječenje (upadacitinibom ili placebo) ili im je nedostajala procjena, klasificirani su kao osobe koje nisu odgovorile. Ispitivanje je uključivalo produžetak u trajanju od 52 tjedna za ukupno trajanje ispitivanja do 2 godine.

Klinički odgovor

Upadacitinib u dozi od 15 mg i postupno smanjenje doze kortikosteroida do 26. tjedna pokazali su superiornost u postizanju održane remisije bez kortikosteroida u 52. tjednu u usporedbi s placebo i postupnim smanjenjem doze kortikosteroida do 52. tjedna (tablica 12). Rezultati za svaku komponentu održane remisije i održane potpune remisije u 52. tjednu bili su u skladu s kompozitnim mjerama ishoda. Za održanu remisiju u 52. tjednu (primarna mjera ishoda), sličan postotak bolesnika u svakoj skupini klasificiran je kao osobe koje nisu odgovorile zbog prijevremenog prekida ispitivanog liječenja (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) ili zbog nedostatka procjene (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Učinci liječenja u podskupinama (spol, dob, rasa, prethodna upotreba inhibitora interleukina-6, novonastali ili recidivirajući gigantocelularni arteritis, početna doza kortikosteroida i gigantocelularni arteritis s reumatskom polimijalgijom ili bez nje) bili su u skladu s rezultatima ukupne populacije u ispitivanju.

Značajno niži udio bolesnika liječenih dozom upadacitiniba od 15 mg i kod kojih je doza kortikosteroida postupno smanjivana do 26. tjedna imao je barem jedno pogoršanje gigantocelularnog arteritisa u usporedbi s onima koji su primali placebo i kod kojih je doza kortikosteroida postupno smanjivana do 52 tjedna. Osim toga, rizik pogoršanja u skupini koja je liječena upadacitinibom bio je značajno niži u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo izmjereno vremenom do prvog pogoršanja tijekom 52 tjedna (tablica 12).

Tablica 12 Klinički odgovor u ispitivanju SELECT-GCA

Liječena skupina	PBO + postupno smanjenje doze kortikosteroida do 52. tjedna N = 112	UPA 15 mg + postupno smanjenje doze kortikosteroida do 26. tjedna N = 209	Razlika u liječenju (95% CI)
Održana remisija u 52. tjednu ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3; 27,8)
Održana potpuna remisija u 52. tjednu ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3; 30,2)
Potpuna remisija u 52. tjednu ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4; 40,2)
Potpuna remisija u 24. tjednu ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7; 31,9)
Vrijeme do prvog pogoršanja GCA-a do 52. tjedna ^d			0,57 ^{e,g} (0,399; 0,826)
Bolesnici s jednim ili više pogoršanja GCA-a do 52. tjedna ^d	55,6%	34,3%	0,47 ^{e,h} (0,29; 0,74)
Kratice: SE = sedimentacija eritrocita, GCA = gigantocelularni arteritis; hsCRP = C-reaktivni protein visoke osjetljivosti; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			

^a Održana remisija definira se kao odsutnost znakova i simptoma GCA-a od 12. do 52. tjedna uz pridržavanje režima smanjenja doze kortikosteroida definiranog protokolom

^b Održana potpuna remisija definira se kao odsutnost znakova i simptoma GCA-a od 12. do 52. tjedna, normalizacija SE (do ≤ 30 mm/h; ako je > 30 mm/h, a povišenje se ne može pripisati GCA-u, taj se kriterij svejedno može ispuniti) od 12. do 52. tjedna, normalizacija hsCRP-a do < 1 mg/dl bez povišenja do ≥ 1 mg/dl (u dvije uzastopne posjete) od 12. do 52. tjedna i pridržavanje režima smanjenja doze kortikosteroida definiranog protokolom.

^c Potpuna remisija definira se kao odsutnost znakova i simptoma GCA-a, normalizacija SE (do ≤ 30 mm/h; ako je SE > 30 mm/h, a povišenje se ne može pripisati GCA-u, taj se kriterij i dalje može biti ispunjen), normalizacija hsCRP-a do < 1 mg/dl i pridržavanje režima smanjenja doze kortikosteroida definiranog protokolom.

^d Pogoršanje GCA-a definira se kao događaj koji predstavlja ponovnu pojavu znakova i simptoma GCA-a ili vrijednost SE > 30 mm/h (koje se može pripisati GCA-u) i zahtijeva povećanje doze kortikosteroida i uzima se u obzir samo ako su ispunjena sva tri sljedeće kriterija: odsutnost ponovne pojave znakova i simptoma GCA-a, normalizacija SE i nema povećanja doze kortikosteroida. Za ispitanike koji nemaju procjenu koja ispunjava sva tri kriterija smatra se da imaju pogoršanje GCA-a na početku liječenja. Vrijeme do prvog pogoršanja GCA izračunava se od trenutka kad su ispunjena sva tri prethodna kriterija. Ispitanici koji su ispunili sva tri prethodna kriterija, ali nemaju pogoršanje GCA-a cenzurirani su pri posljednjoj procjeni

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0.001$

^g Omjer hazarda

^h Omjer izgleda

Kumulativna doza kortikosteroida

Među ispitanicima koji su završili 52 tjedna praćenja, kumulativno izlaganje kortikosteroidima u 52. tjednu bilo je značajno niže u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i postupnim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. tjedna u usporedbi s placebom i postupnim smanjenjem doze kortikosteroida do 52. tjedna (medijan 1615 mg u odnosu na 2882 mg). Na usporedbu kumulativne doze kortikosteroida između skupine liječene upadacitinibom i skupine koja je primala placebo utjecao je različiti unaprijed predodređeni režim postupnog smanjenja doze steroida u skupini liječenoj upadacitinibom i skupini koja je primala placebo.

Ishodi vezani uz zdravlje

Umor je procijenjen rezultatom za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg i postupnim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. tjedna imali su značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo uz postupno smanjenje doze kortikosteroida do 52. tjedna prema rezultatu u upitniku FACIT-Fatigue u 52. tjednu (4,0; 95% CI: 1,33; 6,76).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem procijenjena je uz pomoć Upitnika zdravstvenog statusa SF-36. Bolesnici liječeni upadacitinibom u dozi od 15 mg i postupnim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. tjedna imali su značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo uz postupno smanjenje doze kortikosteroida do 52. tjedna prema rezultatu za tjelesnu komponentu SF-36 upitnika u 52. tjednu (3,75; 95% CI: 1,39; 6,11).

Atopijski dermatitis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba u dozi od 15 mg i 30 mg jedanput na dan ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja faze 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 i AD UP) provedena u ukupno 2782 bolesnika (u dobi od 12 i više godina). Upadacitinib je procijenjen u 542 (344 u primarnim ispitivanjima) adolescentna bolesnika i

2240 odraslih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji nije adekvatno kontroliran topikalnim lijekovima. Na početku ispitivanja bolesnici su morali imati sve od sljedećeg: rezultat ≥ 3 prema općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) (vIGA-AD) u ukupnoj procjeni AD (eritem, otvrdnuće/papulacija i curenje/stvaranje kraste) na rastućoj ljestvici težine bolesti od 0 do 4, rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) (kompozitni rezultat koji procjenjuje proširenost i težinu eritema, edema/papulacije, ogrebotina i lihenifikacije na 4 različita područja tijela), minimalna zahvaćenost tjelesne površine $\geq 10\%$ i rezultat ≥ 4 za tjedni prosjek najgoreg pruritusa prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS).

Bolesnici su u sva tri ispitivanja primali upadacitinib jedanput na dan u dozi od 15 mg, 30 mg ili ekvivalentnu dozu placeba tijekom 16 tjedana. U ispitivanju AD UP, bolesnici su također primali istodobno topikalne kortikosteroide (TKS). Nakon završetka dvostruko slijepog razdoblja, bolesnici koji su prvobitno randomizirani za primanje upadacitiniba trebali su nastaviti primati istu dozu do 260. tjedna. Bolesnici u skupini koja je primala placebo ponovno su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje upadacitiniba u dozi od 15 mg ili 30 mg do 260. tjedna.

Početne značajke

U ispitivanjima monoterapije (MEASURE UP 1 i 2), 50,0% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umjeren), a 50,0% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 29,3, a početni tjedni prosječni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,3. U ispitivanju s istodobnom primjenom TKS-a (AD UP), 47,1% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umjeren), a 52,9% bolesnika imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrijednost EASI rezultata iznosila je 29,7, a početni tjedni prosječni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,2.

Klinički odgovor

Ispitivanja monoterapije (MEASURE UP 1 I MEASURE UP 2) i ispitivanje s istodobnom primjenom TKS-a (AD UP)

Značajno je veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg u usporedbi s onima koji su primali placebo postigao odgovor vIGA-AD 0 ili 1, EASI 75 ili poboljšanje NRS rezultata za najgori pruritus za ≥ 4 boda u 16. tjednu. Postignuta su i brza poboljšanja čišćenja kože i svrbeža (vidjeti Tablicu 13).

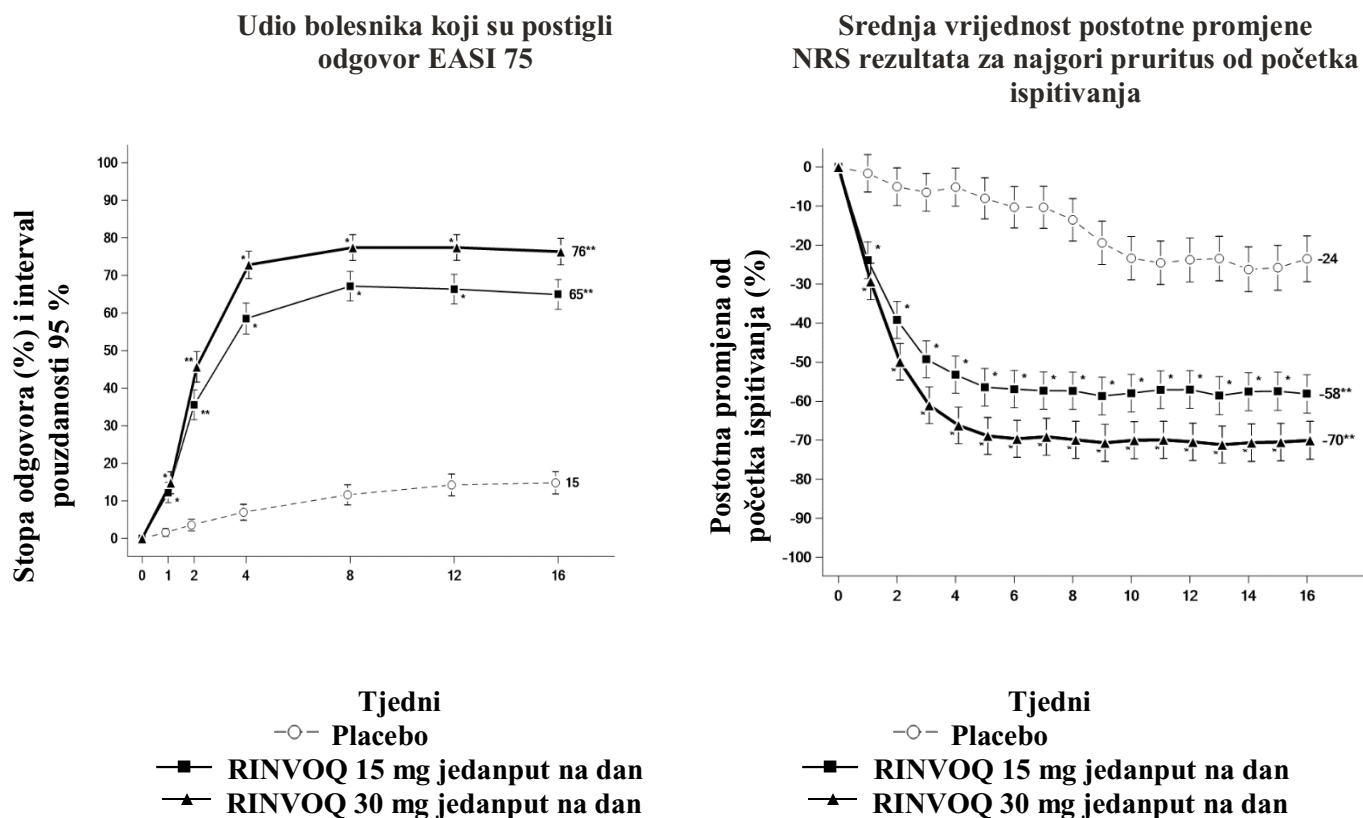
Slika 1 prikazuje udio bolesnika koji su postigli odgovor EASI 75 i srednju vrijednost postotne promjene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja do 16. tjedna za MEASURE UP 1 i 2.

Tablica 13 Rezultati djelotvornosti upadacitiniba

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Liječena skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TKS	UPA 15 mg + TKS	UPA 30 mg + TKS
Broj ispitanika koji su randomizirani	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Mjere ishoda u 16. tjednu, % bolesnika s odgovorom (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (koprimaryni)	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 (koprimaryni)	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)
NRS rezultat za najgori pruritus ^c (poboljšanje od ≥ 4 boda)	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)
Mjere ishoda ranog nastupa poboljšanja, % bolesnika s odgovorom (95% CI)									
EASI 75 ^a (2. tjedan)	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)
NRS rezultat za najgori pruritus ^c (poboljšanje od ≥ 4 boda u 1. tjednu) ^{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)
Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Ispitanici liječeni lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci, navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju. Broj i postotak ispitanika koji su zbog liječenja lijekom za hitno ublažavanje simptoma navedeni kao bolesnici bez odgovora na terapiju za EASI 75 i vIGA-AD 0/1 u 16. tjednu, u skupinama koje su primale placebo, upadacitinib 15 mg i upadacitinib 30 mg bili su 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) u MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) u MEASURE UP 2, i 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) u AD UP. ^a Na temelju broja randomiziranih ispitanika ^b Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto” ili „gotovo čisto”) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na ljestvici od 0 do 4 boda ^c Rezultati prikazani u podskupini bolesnika koji su ispunjavali uvjete za procjenu (bolesnici s NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku) ^d Statistički značajan u odnosu na placebo s p-vrijednošću $< 0,001$ ^e p-vrijednost $< 0,001$ u odnosu na placebo, bez kontrole za multiplicitet									

Ispitivanje	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
^f Statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo uočena su već 1 dan nakon uvođenja upadacitiniba u dozi od 30 mg i 2 dana nakon uvođenja upadacitiniba u dozi od 15 mg u ispitivanjima MEASURE UP 1 i 2			

Slika 1 Udio bolesnika koji su postigli odgovor EASI 75 i srednja vrijednost postotne promjene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja za MEASURE UP 1 i MEASURE UP 2



*: p-vrijednost < 0,001 u odnosu na placebo, bez kontrole za multiplicitet

***: statistički značajno u odnosu na placebo s p-vrijednošću < 0,001

Terapijski učinci u podskupinama (tjelesna težina, dob, spol, rasa i prethodno sistemsko liječenje imunosupresivima) bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Rezultati u 16. tjednu održali su se do 52. tjedna u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg.

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici

Tablica 14 Ishodi koje prijavljuju bolesnici, rezultati za upadacitinib u 16. tjednu

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Liječena skupina	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Broj ispitanika koji su randomizirani	281	281	285	278	276	282
% bolesnika s odgovorom (95% CI)						
ADerm-SS Skin Pain (poboljšanje od ≥ 4 boda) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS Sleep (poboljšanje od ≥ 12 bodova) _{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 za tjeskobu < 8 i HADS za depresiju < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)
Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = indeks kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); HADS = bolnička ljestvica za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) Ispitanici liječeni lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju. Navedene granične vrijednosti odgovaraju minimalnoj klinički značajnoj razlici (engl. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>, MCID) i korištene su za određivanje odgovora. ^a Rezultati prikazani u podskupini bolesnika koji su ispunjavali uvjete za procjenu (bolesnici s ocjenom > MCID na početku). ^b ADerm-IS Sleep procjenjuje poteškoće s usnivanjem, utjecaj na san i buđenje noću zbog atopijskog dermatitisa. ^c Rezultati prikazani u podskupini bolesnika koji su ispunjavali uvjete za procjenu (bolesnici s DLQI od > 1 na početku). ^d Rezultati prikazani u podskupini bolesnika koji su ispunjavali uvjete za procjenu (bolesnici s HADS rezultatom za tjeskobu ≥ 8 ili HADS rezultatom za depresiju ≥ 8 na početku) ^e Statistički značajno u odnosu na placebo s p-vrijednošću < 0,001						

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba procijenjena je u tri multicentrična, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze 3: dva ponovljena ispitivanja indukcije, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) i UC-2 (U-ACCOMPLISH) te ispitivanje održavanja UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). Osim toga, sigurnost i djelotvornost upadacitiniba procijenjene su u dugoročnom nastavku ispitivanja, UC-4 (U-ACTIVATE).

Aktivnost bolesti temeljila se na prilagođenom Mayo rezultatu (engl. *adapted Mayo score*, aMS, Mayo sustav bodovanja isključujući globalnu procjenu liječnika), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (engl. *stool frequency subscore*, SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).

Ispitivanja indukcije (UC-1 i UC-2)

U UC-1 i UC-2 ispitivanjima, 988 bolesnika (473 odnosno 515 bolesnika) randomizirano je na primanje upadacitiniba od 45 mg jedanput na dan ili placeba tijekom 8 tjedana s omjerom raspodjele

liječenja 2:1 i uključeno u analizu djelotvornosti. Svi uključeni bolesnici imali su umjereno do teško aktivni ulcerozni kolitis definiran kao aMS od 5 do 9 s ES od 2 ili 3 i pokazali su neuspjeh prethodnog liječenja uključujući neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili netoleranciju na prethodno konvencionalno i/ili biološko liječenje. Prethodni neuspjeh liječenja najmanje 1 biološkim lijekom (prethodni biološki neuspjeh) uočen je u 52% (246/473) odnosno 51% (262/515) bolesnika. Prethodni neuspjeh liječenja konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkim lijekovima (bez prethodnog biološkog neuspjeha) uočen je u 48% (227/473) odnosno 49% (253/515) bolesnika.

Na početku ispitivanja u UC-1 i UC-2, 39% odnosno 37% bolesnika primalo je kortikosteroide, 1,1% odnosno 0,6% bolesnika primalo je metotreksat, a 68% odnosno 69% bolesnika primalo je aminosalicilate. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena istodobna primjena tiopurina. Aktivnost bolesti bolesnika bila je umjerena (aMS ≥ 5 , ≤ 7) u 61% odnosno 60% bolesnika i teška (aMS > 7) u 39% odnosno 40% bolesnika.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija po aMS-u u 8. tjednu. Tablica 15 prikazuje primarne i ključne sekundarne mjere ishoda uključujući klinički odgovor, cijeljenje sluznice, histološko-endoskopsko zacjeljivanje sluznice i duboko zacjeljivanje sluznice.

Tablica 15 Udio bolesnika koji su postigli primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u 8. tjednu u ispitivanjima indukcije UC-1 i UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Mjera ishoda	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Razlika u liječenju (95% CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Razlika u liječenju (95% CI)
Klinička remisija^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klinički odgovor^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Cijeljenje sluznice^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histološko-endoskopsko zacjeljivanje sluznice^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Duboko zacjeljivanje sluznice^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Mjera ishoda	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Razlika u liječenju (95% CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Razlika u liječenju (95% CI)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Kratice: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS= prilagođeni Mayo rezultat, temeljen na Mayo sustavu bodovanja (isključujući globalnu procjenu liječnika), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (engl. *stool frequency subscore*, SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).

⁺Broj bolesnika s „prethodnim biološkim neuspjehom” u UC-1 i UC-2 je 78 i 89 u skupini koja je primala placebo odnosno 168 i 173 u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg; broj bolesnika „bez prethodnog biološkog neuspjeha” u UC-1 i UC-2 je 76 i 85 u skupini koja je primala placebo, odnosno 151 i 168 u skupini koja je primala upadacitinib od 45 mg.

* p < 0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

^a Po aMS-u: SFS ≤ 1 i ne veći od početne vrijednosti, RBS = 0, ES ≤ 1 bez lomljivosti

^b Po aMS-u: smanjenje ≥ 2 boda i ≥ 30% od početne vrijednosti i smanjenje RBS-a ≥ 1 od početne vrijednosti ili apsolutnog RBS-a ≤ 1.

^c ES ≤ 1 bez lomljivosti

^d ES ≤ 1 bez lomljivosti i rezultat Geboes ≤ 3.1 (što ukazuje na infiltraciju neutrofila u < 5% kripti, bez destrukcije kripti i bez erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva.)

^e ES = 0, rezultat Geboes < 2 (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini proprijii i nema povećanja eozinofila, nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva)

Aktivnost i simptomi bolesti

Djelomično prilagođeni rezultat Mayo (engl. *partial adapted Mayo score*, paMS) sastoji se od SFS-a i RBS-a. Simptomatski odgovor po paMS-u definira se kao smanjenje od ≥ 1 boda i ≥ 30% od početne vrijednosti i smanjenje RBS-a ≥ 1 ili apsolutnog RBS-a ≤ 1. Statistički značajno poboljšanje u usporedbi s placebom po paMS-u uočeno je već u 2. tjednu (UC-1: 60,1% naspram 27,3% i u UC-2: 63,3% naspram 25,9%).

Produžena indukcija

Ukupno 125 bolesnika u UC-1 i UC-2 koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8 tjedana liječenja upadacitinibom od 45 mg jedanput na dan ušlo je u 8-tjedno otvoreno produženo razdoblje indukcije. Nakon dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana) liječenja upadacitinibom od 45 mg jedanput na dan, 48,3% bolesnika postiglo je klinički odgovor po aMS-u. Među bolesnicima koji su odgovorili na 16-tjedno liječenje upadacitinibom od 45 mg jedanput na dan, 35,7% i 66,7% bolesnika zadržalo je klinički odgovor po aMS-u, a 19,0% i 33,3% bolesnika postiglo je kliničku remisiju po aMS-u u 52. tjednu uz liječenje održavanja upadacitinibom od 15 mg odnosno 30 mg jedanput na dan.

Ispitivanje održavanja (UC-3)

Analiza djelotvornosti za UC-3 procijenjena je u 451 bolesnika koji su postigli klinički odgovor po aMS-u uz 8-tjedno indukcijsko liječenje upadacitinibom od 45 mg jedanput na dan. Bolesnici su randomizirani za primanje upadacitiniba od 15 mg, 30 mg ili placeba jedanput na dan do 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija po aMS-u u 52. tjednu. Tablica 16 prikazuje ključne sekundarne mjere ishoda uključujući održavanje kliničke remisije, kliničku remisiju bez kortikosteroida, cijeljenje sluznice, histološko-endoskopsko zacjeljivanje sluznice i duboko zacjeljivanje sluznice.

Tablica 16 Udio bolesnika koji su postigli primarne i ključne sekundarne mjere ishoda u 52. tjednu u ispitivanju održavanja UC-3

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Razlika u liječenju 15 mg naspram PBO (95% CI)	Razlika u liječenju 30 mg naspram PBO (95% CI)
Klinička remisija^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Održavanje kliničke remisije^b	N = 54 22,2%	N = 47 59,2%	N = 58 69,7%	37,4%* (20,3; 54,6)	47,0%* (30,7; 63,3)
Prethodni biološki neuspjeh	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Klinička remisija bez kortikosteroida^c	N = 54 22,2%	N = 47 57,1%	N = 58 68,0%	35,4%* (18,2; 52,7)	45,1%* (28,7; 61,6)
Prethodni biološki neuspjeh	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Cijeljenje sluznice^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histološko-endoskopsko zacjeljivanje sluznice^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Duboko zacjeljivanje sluznice^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Prethodni biološki neuspjeh ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Bez prethodnog biološkog neuspjeha ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Kratice: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS= prilagođeni Mayo rezultat, temeljen na Mayo sustavu bodovanja (isključujući globalnu procjenu liječnika), koji se kretao od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocijenjen od 0 (normalno) do 3 (najteže): podrezultat učestalosti stolice (SFS), podrezultat rektalnog krvarenja (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) i centralno pregledan podrezultat endoskopije (engl. *endoscopy subscore*, ES).

⁺Broj bolesnika s „prethodnim biološkim neuspjehom” je 81, 71 i 73 u skupini koja je primala placebo, upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg. Broj bolesnika „bez prethodnog biološkog neuspjeha” je 68, 77 i 81 u skupini koja je primala placebo, upadacitinib od 15 mg odnosno 30 mg.

* p <0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

^aPo aMS-u: SFS ≤ 1 i ne veći od početne vrijednosti, RBS = 0, ES ≤ 1 bez lomljivosti

^b Klinička remisija po aMS-u u 52. tjednu među bolesnicima koji su postigli kliničku remisiju na kraju induksijskog liječenja.

^c Klinička remisija po aMS-u u 52. tjednu i bez kortikosteroida ≥ 90 dana neposredno prije 52. tjedna među bolesnicima koji su postigli kliničku remisiju na kraju induksijskog liječenja.

^d ES ≤ 1 bez lomljivosti

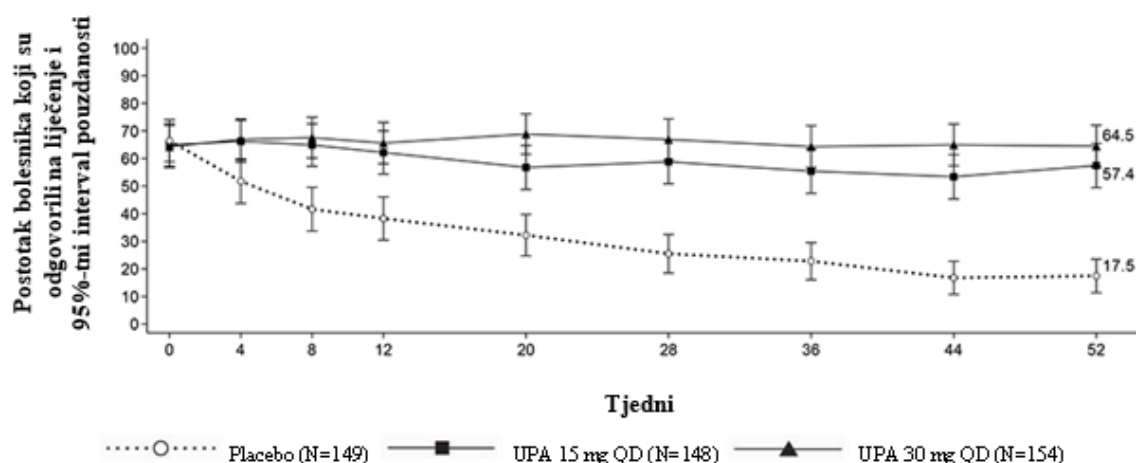
^e ES ≤ 1 bez lomljivosti i rezultat Geboes $\leq 3,1$ (što ukazuje na infiltraciju neutrofila u $< 5\%$ kripti, bez destrukcije kripti i bez erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva.)

^f ES = 0, rezultat Geboes < 2 (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini proprijii i nema povećanja eozinofila, nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

Simptomi bolesti

Simptomatska remisija po paMS-u, definirana kao SFS ≤ 1 i RBS = 0, postignuta je tijekom vremena do 52. tjedna u više bolesnika liječenih kako s upadacitinibom od 15 mg tako i s 30 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom (Slika 2).

Slika 2 Udio bolesnika sa simptomatskom remisijom po djelomično prilagođenom rezultatu Mayo tijekom vremena u ispitivanju održavanja UC-3



Endoskopska procjena

Endoskopska remisija (normalizacija endoskopskog izgleda sluznice) definirana je kao ES od 0. U 8. tjednu, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom postigao je endoskopsku remisiju (UC-1: 13,7% naspram 1,3%, UC-2: 18,2% naspram 1,7%). U UC-3, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom od 15 mg i 30 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom postigao je endoskopsku remisiju u 52. tjednu (24,2% i 25,9% naspram 5,6%). Održavanje cijeljenja sluznice u 52. tjednu (ES ≤ 1 bez lomljivosti) uočeno je u značajno većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom od 15 mg i 30 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom (61,6% i 69,5% naspram 19,2%) među bolesnicima koji su postigli cijeljenje sluznice na kraju indukcije.

Kvaliteta života

Bolesnici liječeni upadacitinibom u usporedbi s placebom pokazali su znatno veće i klinički značajno poboljšanje kvalitete života povezanog sa zdravljem mjereno ukupnim rezultatom upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnom bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ). Uočena su poboljšanja u rezultatima sve 4 domene: sistemski simptomi (uključujući umor), socijalno funkcioniranje, emocionalno funkcioniranje i simptomi probavnog sustava (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja crijeva). Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 8. tjednu u odnosu na početnu vrijednost s upadacitinibom od 45 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom bile su 55,3 i 21,7 u UC-1 odnosno 52,2 i 21,1 u UC-2. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 52. tjednu u odnosu

na početnu vrijednost bile su 49,2; 58,9 i 17,9 u bolesnika liječenih upadacitinibom od 15 mg, 30 mg jedanput na dan odnosno placebom.

Dugoročni nastavak ispitivanja (UC-4)

Bolesnici koji su postigli kliničku remisiju u UC-3 po aMS-u nakon 1 godine bili su podobni nastaviti s istom dozom u nastavku ispitivanja (UC-4). Na početku ispitivanja UC-4 bilo je 96 i 146 bolesnika u kliničkoj remisiji te 49 i 82 bolesnika u endoskopskoj remisiji s upadacitinibom od 15 mg odnosno 30 mg. Ova se populacija djelomično, ali ne u potpunosti, preklapa s populacijom prikazanom u gornjoj tablici koja prikazuje udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda u 52. tjednu u ispitivanju održavanja UC-3. Među bolesnicima koji su postigli remisiju u UC-3 po aMS-u nakon 1 godine i imali dostupne podatke od 96 tjedana, 55/70 (78,6%) i 75/89 (84,3%) zadržalo je kliničku remisiju, a 22/34 (64,7%) i 40/54 (74,1%) zadržalo je endoskopsku remisiju nakon 96 tjedana dodatnog liječenja upadacitinibom od 15 mg odnosno 30 mg.

U bolesnika koji su ušli u nastavak ispitivanja nakon završetka UC-3 (1 godina) i imali dostupne podatke od 96 tjedana, poboljšanja ukupnih rezultata IBDQ i rezultata u domenama IBDQ održana su do 96. tjedna UC-4.

Sigurnosni profil upadacitiniba tijekom dugotrajnog liječenja bio je u skladu s profilom u placebom kontroliranom razdoblju.

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost upadacitiniba procijenjene su u tri multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3; dva su bila ispitivanja indukcijskog liječenja, CD-1 (U-EXCEED) i CD-2 (U-EXCEL), a nakon njih je slijedilo 52-tjedno ispitivanje terapije održavanja i dugotrajni produžetak ispitivanja CD-3 (U-ENDURE). Koprimaryne mjere ishoda bile su klinička remisija i endoskopski odgovor u 12. tjednu u ispitivanjima CD-1 i CD-2 te u 52. tjednu u ispitivanju CD-3.

Uključeni bolesnici bili su u dobi od 18 do 75 godina, s umjereno do teško aktivnom Crohnovom bolešću (CD), definiranom kao prosječna dnevna učestalost vrlo mekih ili tekućih stolica (engl. *stool frequency*, SF) ≥ 4 i/ili prosječan dnevni rezultat ocjene bolova u abdomenu (engl. *abdominal pain score*, APS) ≥ 2 i centralno procijenjen jednostavan endoskopski indeks (engl. *Simple Endoscopic Score*, SES) za Crohnovu bolest SES-CD ≥ 6 ili ≥ 4 ako bolest zahvaća samo ileus, isključujući komponentu prisustva suženja. Bolesnici sa simptomatskim crijevnim strikturama bili su isključeni iz ispitivanja Crohnove bolesti.

Ispitivanja indukcijskog liječenja (CD-1 i CD-2)

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, 1021 bolesnik (495 odnosno 526 bolesnika) randomiziran je u omjeru 2 : 1 u skupine koje su tijekom 12 tjedana primale upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan ili placebo.

U ispitivanju CD-1 svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje jednom ili više bioloških terapija (prethodni biološki neuspjeh). Od tih je bolesnika 61% (301/495) imalo neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili dvije ili više bioloških terapija.

U ispitivanju CD-2, 45% (239/526) bolesnika imalo je neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje jednom ili više bioloških terapija (prethodni biološki neuspjeh), a 55% (287/526) bolesnika imalo je neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili liječenje konvencionalnim terapijama, ali ne i biološkim terapijama (bez prethodnog biološkog neuspjeha).

Na početku ispitivanja CD-1 i CD-2, 34% odnosno 36% bolesnika primalo je kortikosteroide, 7% odnosno 3% imunomodulatore, a 15% odnosno 25% bolesnika primalo je aminosalicilate.

U oba ispitivanja, bolesnici koji su na početku primali kortikosteroide počeli su od 4. tjedna s režimom postupnog smanjenja kortikosteroida.

Oba ispitivanja uključivala su 12-tjedno razdoblje produženog liječenja upadacitinibom u dozi od 30 mg jedanput na dan za one bolesnike koji su primali upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan, ali u 12. tjednu nisu postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS (smanjenje prosječne dnevne učestalosti vrlo mekih ili tekućih stolica za $\geq 30\%$ i/ili smanjenje prosječnog dnevnog rezultata APS-a za $\geq 30\%$, s time da nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja).

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. tjednu kliničku remisiju kao koprimarynu mjeru ishoda u usporedbi s placebo (tablica 17). Početak djelotvornosti nastupio je brzo i postignut je već u 2. tjednu (tablica 17).

U oba je ispitivanja u bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg, u usporedbi s onima koji su primali placebo, zabilježeno značajno veće poboljšanje u parametru umora izmjereno upitnikom FACIT-F u 12. tjednu u odnosu na početak ispitivanja.

Endoskopska procjena

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. tjednu endoskopski odgovor kao koprimarynu mjeru ishoda u usporedbi s placebo (tablica 17). U ispitivanjima CD-1 i CD-2, veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (14% odnosno 19%) postigao je indeks SES-CD 0 – 2 u usporedbi s placebo (0% odnosno 5%).

Tablica 17 Udio bolesnika koji su postigli primarne i dodatne mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanjima indukcijskog liječenja CD-1 i CD-2

Ispitivanje	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Razlika u liječenju (95% CI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Razlika u liječenju (95% CI)
Koprimaryne mjere ishoda u 12. tjednu						
Klinička remisija^a	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Prethodni biološki neuspjeh				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha				N = 98 29%	N = 189 54%	26% (14; 37)
Endoskopski odgovor^b	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Prethodni biološki neuspjeh				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19; 39)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25; 46)
Dodatne mjere ishoda u 12. tjednu						
Klinička remisija prema CDAI^c	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Klinički odgovor (CR-100)^d	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*

Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^{a,e}	N = 60 7%	N = 108 37%	30% (19; 41)*	N = 64 13%	N = 126 44%	33% (22; 44)*
Endoskopska remisija^f	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Cijeljenje sluznice^g	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13; 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14; 25)***
Mjere ishoda s ranim nastupom						
Klinička remisija u 4. tjednu^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 u 2. tjednu^d	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
Kratice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib * p < 0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI) ** p < 0,01, prilagođena razlika u liječenju (95% CI) *** Nominalna p-vrijednost za usporedbu UPA naspram PBO < 0,001, prilagođena razlika u liječenju (95% CI). ^a Prosječni dnevni SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0, s time da nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja. ^b Smanjenje SES-CD > 50% u odnosu na početak ispitivanja indukcijskog liječenja (ili smanjenje za najmanje 2 boda u bolesnika u kojih je na početku ispitivanja indukcijskog liječenja SES-CD iznosio 4) ^c CDAI < 150 ^d Smanjenje vrijednosti CDAI za najmanje 100 bodova u odnosu na početak ispitivanja ^e Prestanak primjene steroida i postizanje kliničke remisije u bolesnika koji su na početku ispitivanja primali steroide. ^f SES-CD ≤ 4 i smanjenje za najmanje 2 boda naspram vrijednosti na početku ispitivanja i nijedna individualna varijabla nema podrezultat > 1. ^g SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 u bolesnika u kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1.						

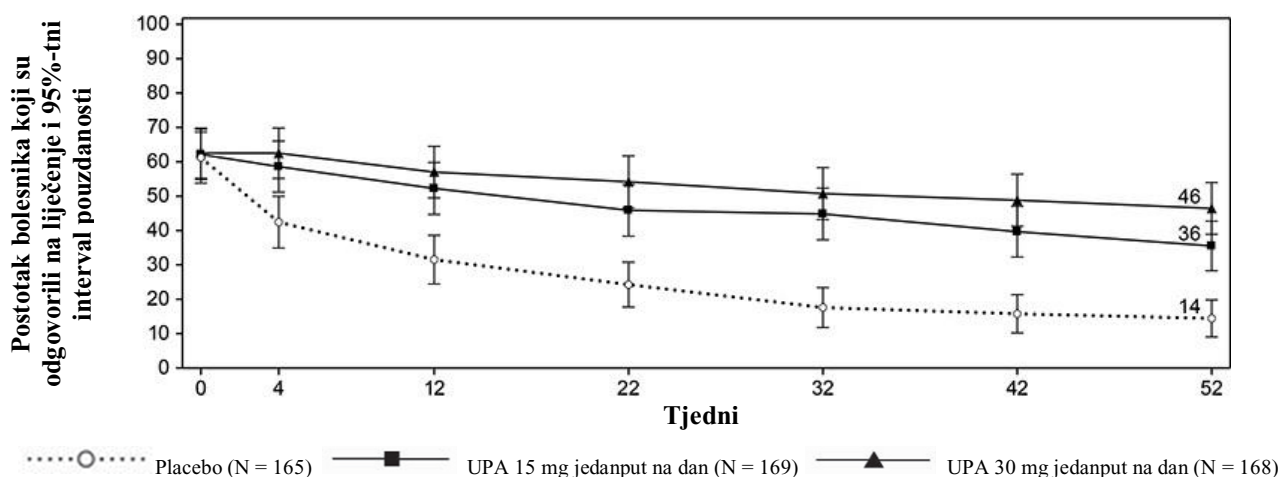
Ispitivanje terapije održavanja (CD-3)

Analiza djelotvornosti u ispitivanju CD-3 provedena je u 502 bolesnika koji su u 12-tjednom indukcijskom liječenju upadacitinibom u dozi od 45 mg jedanput na dan postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS. Bolesnici su bili ponovno randomizirani u skupine koje su tijekom 52 tjedna primale ili terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan ili placebo.

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

Značajno veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao je u 52. tjednu kliničku remisiju kao koprimarynu mjeru ishoda u odnosu na placebo (slika 3, tablica 18).

Slika 3 Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u ispitivanju terapije održavanja CD-3



U bolesnika koji su primali upadacitinib 30 mg, u 52. tjednu je u usporedbi s placebom zabilježeno značajno veće poboljšanje u procjeni umora mjereno s FACIT-F u odnosu na početak ispitivanja.

Tablica 18 Udio bolesnika koji su u ispitivanju terapije održavanja CD-3 postigli primarne i dodatne mjere ishoda djelotvornosti u 52. tjednu

Liječena skupina	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Razlika u liječenju 15 mg naspram PBO (95% CI)	Razlika u liječenju 30 mg naspram PBO (95% CI)
Koprimarne mjere ishoda					
Klinička remisija^a	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Prethodni biološki neuspjeh	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 39 33%	N = 45 44%	N = 41 59%	12% (-9; 33)	26% (5; 47)
Endoskopski odgovor^b	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Prethodni biološki neuspjeh	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspjeha	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Dodatne mjere ishoda					
Klinička remisija prema CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Klinički odgovor (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*

Održavanje kliničke remisije^{a, f}	N = 101 20%	N = 105 50%	N = 105 60%	32% (20; 44)*	40% (28; 52)*
Endoskopska remisija^g	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Cijeljenje sluznice^h	N = 164 4%	N = 167 13%	N = 168 24%	10% (4; 16)***	21% (14; 27)***
Duboka remisija^{a, i}	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Kratice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

⁺ Skupinu koja je je primala placebo činili su bolesnici koji su na kraju ispitivanja induksijskog liječenja uz primjenu upadacitiniba u dozi od 45 mg postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS i koji su na početku kliničkog ispitivanja terapije održavanja randomizirani u skupinu koja je primala placebo.

* $p < 0,001$, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

** $p < 0,01$, prilagođena razlika u liječenju (95% CI)

*** Nominalna p-vrijednost $< 0,001$ za usporedbu UPA naspram PBO, prilagođena razlika u liječenju (95% CI).

^a Prosječni dnevni SF $\leq 2,8$ i APS $\leq 1,0$, s time da nijedna vrijednost nije veća od one na početku ispitivanja.

^b Smanjenje indeksa SES-CD $> 50\%$ u odnosu na početak ispitivanja induksijskog liječenja (ili smanjenje za najmanje 2 boda u bolesnika u kojih je na početku ispitivanja induksijskog liječenja SES-CD iznosio 4).

^c CDAI < 150

^d Smanjenje CDAI ≥ 100 bodova u odnosu na početak ispitivanja

^e Bez primjene kortikosteroida 90 dana prije 52. tjedna i postignuta klinička remisija. U podskupini bolesnika koji su na početku induksijskog liječenja primali kortikosteroide 38% (N = 63) iz skupine liječene upadacitinibom u dozi od 15 mg, 38% (N = 63) iz skupine liječene upadacitinibom u dozi od 30 mg i 5% (N = 61) iz skupine koja je primala placebo nisu uzimali kortikosteroide 90 dana prije 52. tjedna i bili su u kliničkoj remisiji.

^f Definirano kao postizanje kliničke remisije u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli kliničku remisiju pri uključenju u ispitivanje terapije održavanja.

^g SES-CD ≤ 4 i smanjenje za najmanje 2 boda naspram vrijednosti na početku ispitivanja i nijedna individualna varijabla nema podrezultat > 1 .

^h SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 u bolesnika u kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1 .

ⁱ Klinička remisija i endoskopska remisija

Bolesnici u kojih u ispitivanjima CD-1 i CD-2 prema rezultatu SF/APS nije postignut klinički odgovor na induksijsko liječenje upadacitinibom u 12. tjednu (122 bolesnika), primali su upadacitinib u dozi od 30 mg jedanput dnevno dodatnih 12 tjedana. Od tih je bolesnika 53% postiglo klinički odgovor u 24. tjednu. Od bolesnika u kojih je u razdoblju produženog liječenja postignut odgovor i koji su nastavili primati terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 30 mg, 25% bolesnika postiglo je kliničku remisiju, a 22% endoskopski odgovor u 52. tjednu.

Endoskopska procjena

U ispitivanju CD-3, značajno je veći udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao endoskopski odgovor kao koprimarynu mjeru ishoda u 52. tjednu u usporedbi s placebom (tablica 18). Osim endoskopskih mjera ishoda prikazanih u tablici 18, veći je udio bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (11% odnosno 21%) postigao SES-CD 0 – 2 u usporedbi s placebom (3%) u 52. tjednu. Od bolesnika koji su na početku ispitivanja uzimali steroide, endoskopska remisija bez primjene kortikosteroida postignuta je u 52. tjednu u većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (17% odnosno 25%) u usporedbi s placebom (3%).

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija opaženo je u većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 15 mg (25%) i u značajno većem udjelu bolesnika liječenih upadacitinibom u dozi od 30 mg (36%) u usporedbi s placebom (15%) u 52. tjednu.

Terapija za hitno ublažavanje simptoma

U ispitivanju CD-3, bolesnici u kojih odgovor nije bio odgovarajući ili se izgubio tijekom terapije održavanja bili su prikladni za primjenu upadacitiniba u dozi od 30 mg kao terapije za hitno ublažavanje simptoma. Od bolesnika randomiziranih u skupinu liječenu upadacitinibom u dozi od 15 mg koji su primali dozu upadacitiniba od 30 mg kao terapiju za ublažavanje simptoma najmanje 12 tjedana, 84% (76/90) bolesnika postiglo je klinički odgovor prema rezultatu SF/APS, a 48% (43/90) kliničku remisiju 12 tjedana nakon započete terapije za hitno ublažavanje simptoma.

Ishodi za kvalitetu života povezanu sa zdravljem

Bolesnici liječeni upadacitinibom pokazali su u usporedbi s placebom veće poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQOL, engl. *health-related quality of life*), mjerene ukupnim rezultatom IBDQ. Poboljšanja su zabilježena u rezultatima sve 4 domene: sistemski simptomi (uključujući umor) i crijevni simptomi (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja crijeva), kao i društveno i emocionalno funkcioniranje. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 12. tjednu u odnosu na početak ispitivanja iznosile su uz upadacitinib od 45 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom 46,0 odnosno 21,6 u ispitivanju CD-1 i 46,3 odnosno 24,4 u ispitivanju CD-2. Promjene ukupnog rezultata IBDQ-a u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost iznosile su 59,3 i 64,5 u bolesnika liječenih upadacitinibom od 15 mg odnosno 30 mg jedanput na dan i 46,4 u bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ukupno su 542 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom randomizirana u tri globalna ispitivanja faze 3, od kojih je 344 ocijenjeno u primarnoj analizi. Adolescenti u primarnoj analizi randomizirani su za primanje upadacitiniba u dozi od 15 mg (N = 114) ili 30 mg (N = 114) ili odgovarajućeg placeba (N = 116) u monoterapiji ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima. Djelotvornost je bila dosljedna između adolescenata i odraslih. Sigurnosni profil u adolescenata bio je općenito sličan onome u odraslih, s povećanjima ovisnim o dozi u stopi nekih nuspojava, uključujući neutropeniju i herpes zoster. Za obje doze stopa neutropenije bila je blago povećana u adolescenata u odnosu na odrasle. Stopa herpes zostera je pri obje doze bila viša u odraslih od one u adolescenata.

Tablica 19 Rezultati djelotvornosti upadacitiniba kod adolescenata u 16. tjednu

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TKS	UPA 15 mg + TKS	UPA 30 mg + TKS
Broj adolescentnih ispitanika koji su randomizirani	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% bolesnika s odgovorom (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0;16)	38 (23;53)	69 (55;83)	3 (0;8)	42 (26;59)	62 (46;79)	8 (0;16)	31 (16;45)	65 (50;80)
EASI 75 ^a	8 (0;17)	71 (58;85)	83 (72;95)	14 (3;25)	67 (51;83)	74 (59;90)	30 (16;44)	56 (41;72)	76 (62;90)

NRS rezultat za najgori pruritus ^c (poboljšanje od ≥ 4 boda)	15 (4;27)	45 (30;60)	55 (40;70)	3 (0;8)	33 (16;50)	50 (33;67)	13 (2;24)	42 (26;58)	55 (38;72)
---	--------------	---------------	---------------	------------	---------------	---------------	--------------	---------------	---------------

Kratice: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo
Ispitanici liječeni lijekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao bolesnici bez odgovora na terapiju.
^a Na temelju broja randomiziranih ispitanika
^b Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto” ili „gotovo čisto”) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na ljestvici od 0 do 4 boda.
^c Rezultati prikazani u podskupini bolesnika koji su ispunjavali uvjete za procjenu (bolesnici s NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RINVOQ u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, psorijatični artritis, spondiloartritis i juvenilni idiopatski artritis), atopijskog dermatitisa, ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Plazmatska izloženost upadacitinibu proporcionalna je dozi unutar terapijskog raspona doza. Plazmatske koncentracije postižu stanje dinamičke ravnoteže unutar 4 dana, uz minimalnu akumulaciju lijeka nakon višestruke primjene doza jedanput na dan.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene formulacije s produljenim oslobađanjem upadacitinib se apsorbira uz medijan T_{max} od 2 do 4 sata. Primjena upadacitiniba uz obrok s visokim udjelom masnoća nije imala klinički značajnog učinka na izloženost upadacitinibu (porast vrijednosti AUC-a za 29% i C_{max} za 39% do 60%). U kliničkim se ispitivanjima upadacitinib primjenjivao neovisno o obrocima (vidjeti dio 4.2). *In vitro* je upadacitinib supstrat efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Približno 52% upadacitiniba vezuje se za proteine u plazmi. Upadacitinib se u sličnoj mjeri vezuje za plazmatske i krvne stanične komponente, što pokazuje omjer koncentracije lijeka u krvi i plazmi od 1,0.

Metabolizam

U metabolizmu upadacitiniba posreduje CYP3A4, uz moguć manji doprinos CYP2D6. Farmakološka aktivnost upadacitiniba pripisuje se ishodišnoj molekuli. U ispitivanju radioaktivno označenog upadacitiniba u ljudi nepromijenjeni je lijek činio 79% ukupne radioaktivnosti u plazmi, dok je njegov glavni metabolit (proizvod monooksidacije, nakon koje slijedi glukuronidacija) činio 13% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Nije utvrđen nijedan aktivni metabolit upadacitiniba.

Eliminacija

Nakon primjene jedne doze otopine [¹⁴C]-upadacitiniba s trenutnim oslobađanjem, lijek se pretežno izlučio u obliku neizmijenjenog ishodišnog spoja kroz urin (24%) i feces (38%). Približno 34% doze upadacitiniba izlučilo se u obliku metabolita. Srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije upadacitiniba kretala se u rasponu od 9 do 14 sati.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, AUC upadacitiniba bio je 18%, 33%, odnosno 44% veći u onih s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 60 – 89 ml/min/1,73 m²), umjerenim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 30 – 59 ml/min/1,73 m²) odnosno teškim (procijenjena brzina glomerularne filtracije: 15 – 29 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrežne funkcije. C_{max} upadacitiniba bio je sličan u ispitanika s normalnom i onih s oštećenom bubrežnom funkcijom. Blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije nema klinički značajan utjecaj na izloženost upadacitinibu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blago (Child-Pugh stadij A) i umjereno (Child-Pugh stadij B) oštećenje jetrene funkcije nemaju klinički značajnog učinka na izloženost upadacitinibu. U usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, AUC upadacitiniba bio je 28% odnosno 24% veći u onih s blagim odnosno umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, C_{max} upadacitiniba bio je nepromijenjen u onih s blagim oštećenjem jetrene funkcije te 43% veći u onih s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Upadacitinib se nije ispitivao u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika upadacitiniba još nije ocijenjena u pedijatrijskih bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika upadacitiniba i koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže slične su za odrasle i adolescente u dobi od 12 do 17 godina s atopijskim dermatitisom. Doziranje u adolescentnih bolesnika tjelesne težine od 30 kg do < 40 kg određeno je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije. Nisu dostupni podaci o kliničkoj izloženosti u adolescenata < 40 kg.

Farmakokinetika upadacitiniba u pedijatrijskih bolesnika (< 12 godina) s atopijskim dermatitisom nije ustanovljena.

Intrinzični faktori

Dob, spol, tjelesna težina, rasa i etničko porijeklo nisu imali klinički značajnog učinka na izloženost upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitiniba dosljedna je među bolesnicima s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, gigantocelularnim arteritisom, atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti na Sprague-Dawley štakorima upadacitinib nije imao kancerogeni učinak pri izloženosti koja je u mužjaka bila približno 4, a u ženki približno 10 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 15 mg, 2 odnosno 5 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 30 mg te 1,7 odnosno 4 puta veća od one koja se postiže kliničkom dozom od 45 mg (na temelju AUC-a). Upadacitinib nije bio kancerogen ni u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic miševima.

Upadacitinib nije bio mutagen ni genotoksičan prema rezultatima testova na genske mutacije i kromosomske aberacije *in vitro* i *in vivo*.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja upadacitinib nije utjecao na plodnost mužjaka ni ženki štakora pri izloženostima do približno 17 i 34 puta većim od maksimalne preporučene dnevne doze u ljudi od 45 mg, na temelju AUC-a. U ovom su ispitivanju plodnosti na štakorima opažena o dozi ovisna povećanja stope resorpcije ploda povezane s gubitkom ploda nakon implantacije, koja su pripisana razvojnoj toksičnosti/teratogenim učincima upadacitiniba. Nisu primijećeni štetni učinci kod izloženosti ispod kliničke izloženosti (na temelju AUC-a). Gubici nakon implantacije primijećeni su pri izloženosti 9 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi u ljudi od 45 mg (na temelju AUC-a).

U ispitivanjima razvoja životinjskog embrija/fetusa upadacitinib se pokazao teratogenim i u štakora i u kunića. Upadacitinib je rezultirao porastom koštanih malformacija u štakora pri izloženosti 1,6, 0,8 odnosno 0,6 puta većoj od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) pri dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg (maksimalna preporučena dnevna doza u ljudi). U kunića je primijećena povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija pri izloženosti 15, 7,6 odnosno 6 puta većoj od kliničke izloženosti pri dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg (na temelju AUC-a).

Nakon primjene upadacitiniba ženkama štakora u laktaciji, koncentracije upadacitiniba u mlijeku tijekom vremena u načelu su se kretale usporedno s onima u plazmi, uz približno 30 puta veću izloženost u mlijeku nego u plazmi majke. Približno 97% tvari povezanih s upadacitinibom u mlijeku činila je ishodišna molekula, upadacitinib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
manitol
tartaratna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172) (samo za 15 mg)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172) (samo za 45 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete s produljenim oslobađanjem u blisterima: 2 godine

Tablete s produljenim oslobađanjem u bočicama: 3 godine

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete s produljenim oslobađanjem u blisterima: 2 godine

Tablete s produljenim oslobađanjem u bočicama: 3 godine

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete s produljenim oslobađanjem u blisterima: 2 godine

Tablete s produljenim oslobađanjem u bočicama: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom blisteru ili bočici radi zaštite od vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Kalendarski blisteri od polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena i aluminijska u pakiranjima koja sadrže 28 ili 98 tableta s produljenim oslobađanjem ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) tablete s produljenim oslobađanjem.

Bočice izrađene od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje i polipropilenskim zatvaračem, koje dolaze u kutijama i sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem.

Veličina pakiranja: 1 bočica (30 tableta s produljenim oslobađanjem) ili 3 bočice (90 tableta s produljenim oslobađanjem).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Kalendarski blisteri od polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena i aluminijska u pakiranjima koja sadrže 28 ili 98 tableta s produljenim oslobađanjem.

Bočice izrađene od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje i polipropilenskim zatvaračem, koje dolaze u kutijama i sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem.

Veličina pakiranja: 1 bočica (30 tableta s produljenim oslobađanjem) ili 3 bočice (90 tableta s produljenim oslobađanjem).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Kalendarski blisteri od polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena i aluminijska u pakiranjima koja sadrže 28 tableta s produljenim oslobađanjem.

Bočice izrađene od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje i polipropilenskim zatvaračem, koje dolaze u kutijama i sadrže 28 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. prosinca 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka RINVOQ na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je programa povećati svijest zdravstvenih radnika i bolesnika o rizicima od ozbiljnih i oportunističkih infekcija uključujući TBC, herpesa zostera, malformacija ploda (rizik za trudnoću), MACE događaja, venske tromboembolije (VTE) i zloćudne bolesti te pružiti informacije o načinu zbrinjavanja tih rizika.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je RINVOQ stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati RINVOQ imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

Edukacijski materijali za liječnike moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- Karticu za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- opću uvodnu napomenu da mjera za zdravstvene radnike sadrži važne informacije koje pomažu u razgovoru s bolesnicima prilikom propisivanja upadacitiniba. Brošura također pruža informacije o koracima koji se mogu poduzeti kako bi se smanjio bolesnikov rizik od ključnih sigurnosnih problema kod primjene upadacitiniba
- izjave o indikaciji i doziranju pružene u svrhu naglašavanja u koga se upadacitinib treba primijeniti
- primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i više
 - informacije da se naglase rizici u tih bolesnika i primjena doze od 15 mg
- napomenu zdravstvenim radnicima da bolesnicima objasne važnost Kartice za bolesnika
- *informacije o riziku od ozbiljnih i oportunističkih infekcija, uključujući TBC*
 - informacije o riziku od infekcija tijekom liječenja upadacitinibom
 - informacije o povećanom riziku od ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 i više godina
 - pojedinosti o tome kako smanjiti rizik od infekcije provođenjem specifičnih kliničkih mjera (koje laboratorijske parametre treba odrediti prije uvođenja liječenja upadacitinibom, probir na tuberkulozu (TBC), cijepljenje bolesnika u skladu s lokalnim smjernicama i privremeni prekid liječenja upadacitinibom u slučaju razvoja infekcije)
 - informacije o kontraindikacijama u bolesnika s aktivnom tuberkulozom i o razmatranju anti-TBC terapije u bolesnika s latentnom tuberkulozom
 - napomenu da treba izbjegavati primjenu živih cjepiva (npr. Zostavax) prije i tijekom liječenja upadacitinibom
 - napomenu da bolesnike treba upoznati sa znakovima/simptomima infekcije kojih moraju biti svjesni kako bi mogli brzo potražiti liječničku pomoć
- *informacije o riziku od herpesa zostera*
 - informacije o riziku od herpesa zostera tijekom liječenja upadacitinibom
 - napomenu da bolesnike treba upoznati sa znakovima/simptomima infekcije kojih moraju biti svjesni kako bi mogli brzo potražiti liječničku pomoć
- *informacije o riziku od malformacija ploda*
 - informacije o teratogenosti upadacitiniba u životinja
 - pojedinosti o tome kako u bolesnica reproduktivne dobi smanjiti rizik od izlaganja lijeku tijekom trudnoće na temelju sljedećih činjenica: upadacitinib je kontraindiciran tijekom trudnoće, pa bolesnice reproduktivne dobi treba uputiti da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 4 tjedna nakon posljednje doze upadacitiniba te da odmah obavijeste svog liječnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako potvrde trudnoću
- *informacije o riziku od MACE događaja*
 - u bolesnika s visokim rizikom od MACE događaja, upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika, s primjerima koji bolesnici mogu biti pod visokim rizikom.
 - informacije o riziku od hiperlipidemije tijekom terapije upadacitinibom
 - pojedinosti o praćenju razina lipida i zbrinjavanju povišenih razina lipida u skladu s kliničkim smjernicama
- *informacije o riziku od VTE-a*
 - primjere faktora rizika koji mogu povećati bolesnikov rizik od venskog tromboembolijskog događaja (VTE) i koji zahtijevaju oprez prilikom primjene upadacitiniba
 - potreban je oprez u bolesnika s visokim rizikom tijekom liječenja upadacitinibom
 - informacije da bi u bolesnika trebalo povremeno ponovno procijeniti rizik od VTE
 - informacije o potrebi za prekidom primjene upadacitiniba te ocjenom bolesnika i

uvođenjem odgovarajućeg liječenja za VTE u slučaju razvoja kliničkih znakova duboke venske tromboze ili plućne embolije

- *informacije o riziku od zloćudnih bolesti*
 - u bolesnika s visokim rizikom od zloćudnih bolesti, upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika, s primjerima koji bolesnici mogu biti pod visokim rizikom.
 - podsjetnik o potrebi povremenog pregleda kože bolesnika.
- *informacije o riziku od gastrointestinalne perforacije*
 - Upadacitinib treba koristiti s oprezom u bolesnika kod kojih postoji rizik od gastrointestinalne perforacije, s primjerima koji bolesnici mogu biti pod rizikom.
 - Podsjetnik da bolesnike s novonastalim abdominalnim znakovima i simptomima treba odmah procijeniti radi ranog otkrivanja divertikulitisa ili gastrointestinalne perforacije.

Podaci o primjeni upadacitiniba za umjereni do teški AD

Upadacitinib u dozi od 30 mg za atopijski dermatitis

- informacije o porastu stope ozbiljnih infekcija i herpes zoster s upadacitinibom ovisno o dozi
- informacije o porastu stope nemelanomskog raka kože i zloćudnih bolesti s upadacitinibom ovisno o dozi
- informacije o povišenju plazmatskih vrijednosti lipida s upadacitinibom ovisno o dozi
- informacije da se herpetični ekcem pojavio i u ispitanika koji su primali placebo i u ispitanika koji su primali upadacitinib, sa sličnim stopama u skupinama koje su primale dozu od 30 mg i 15 mg
- informacije da se doza od 30 mg ne preporučuje u određenim populacijama (bolesnici s teškim oštećenjem bubrega i bolesnici koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4)
- informacije kojima se naglašava da se za liječenje treba koristiti najniža učinkovita doza upadacitiniba

Primjena upadacitiniba u adolescenata u dobi od 12 i više godina

- podsjetnik da se živa, oslabljena cjepiva (tj. varicella, MMR, BCG) mogu uzeti u obzir u adolescenata ovisno o lokalnim smjernicama. Informacije da se ova cjepiva ne daju neposredno prije ili za vrijeme liječenja upadacitinibom.
- informacije koje podsjećaju adolescente na potencijalne rizike za trudnoću i na odgovarajuću upotrebu učinkovite kontracepcije.
- informacije da adolescentna bolesnica ili njezin skrbnik trebaju obavijestiti liječnika kada bolesnica dobije prvu mjesečnicu.

Informacije o primjeni upadacitiniba kod umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti

- Podsjetnik da pregledate doziranje za indukciju i održavanje u informacijama o lijeku.
- informacije o porastu stope ozbiljnih infekcija i herpes zoster s upadacitinibom ovisno o dozi
- informacije o porastu stope nemelanomskog raka kože i zloćudnih bolesti ovisno o dozi
- Podsjetnik na dozu indukcije i održavanja u određenim populacijama (bolesnici koji primaju jake inhibitore CYP3A4 i teško oštećenje funkcije bubrega).
- informacije kojima se naglašava da se za terapiju održavanja treba koristiti najniža učinkovita doza upadacitiniba

Bit će uključene upute o tome gdje prijaviti nuspojave.

Bit će uključene upute za pristup informacijama za zdravstvene radnike u digitalnom formatu, ako je primjenjivo.

Paket informacija za bolesnike mora sadržavati:

- uputu o lijeku
- Karticu za bolesnika

- **Kartica za bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - kontaktne podatke liječnika koji je propisao upadacitinib
 - napomenu da bolesnik mora uvijek sa sobom nositi Karticu za bolesnika i pokazati je zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njegovu liječenju (tj. liječnicima koji mu nisu propisali upadacitinib, zdravstvenim radnicima u hitnoj službi itd.)
 - opis znakova/simptoma infekcija s kojima bolesnik mora biti upoznat kako bi mogao potražiti liječničku pomoć:
 - upozorenje bolesnicima i zdravstvenim radnicima o riziku povezanom s primjenom živih cjepiva tijekom terapije upadacitinibom. Navedeni su primjeri živih cjepiva
 - napomena bolesnicima da kažu zdravstvenim radnicima ako su imali ili su bili u kontaktu s tuberkulozom.
 - opis odabranih rizika radi povećanja svijesti bolesnika i zdravstvenih radnika koji sudjeluju u njegovu liječenju, uključujući:
 - Rizik od bolesti srca:
 - opis znakova/simptoma bolesti srca s kojima bolesnik mora biti upoznat da bi mogao potražiti liječničku pomoć
 - podsjetnik da bolesnici moraju koristiti kontracepciju i da je upadacitinib kontraindiciran tijekom trudnoće te napomenu bolesnicima da obavijeste svog liječnika ako zatrudne tijekom liječenja upadacitinibom
 - opis znakova/simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije s kojima bolesnik mora biti upoznat kako bi mogao potražiti liječničku pomoć
 - Podsjetnik na rizik od raka. Što se tiče raka kože, podsjetnik da obavijeste svog liječnika ako primijete bilo kakvu novu izraslinu na koži.
 - Rizik od puknuća crijeva – opis znakova/simptoma kojih bolesnik mora biti svjestan kako bi mogao potražiti pomoć od zdravstvenog radnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za blistere (pojedinačno pakiranje)****1. NAZIV LIJEKA**

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqo 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija višestrukog pakiranja od 84 tablete (s plavim okvirom)

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 84 (3 pakiranja od 28) tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqo 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija višestrukog pakiranja od 84 tablete (bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem.
Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/19/1404/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rinvoq 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija s 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

98 tableta s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqo 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija s 49 tableta (za pakiranje od 98 tableta)

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

49 tableta s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqv 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za bočicu (pakiranje od 30 i 90 tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rinqoq 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Važno – odlijepiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za blistere (pojedinačno pakiranje)****1. NAZIV LIJEKA**

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqv 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija s 98 tableta

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

98 tableta s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rinqo 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija s 49 tableta (za pakiranje od 98 tableta)

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

49 tableta s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/19/1404/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

rinqv 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za bočicu (pakiranje od 30 i 90 tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rinqoq 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Važno – odlijepiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija za blister/bočicu****1. NAZIV LIJEKA**

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 45 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Uključiti QR kôd

Za više informacija i podršku tijekom liječenja lijekom RINVOQ posjetite stranicu www.rinvoq.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rinvog 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem
upadacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 45 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib hemihidrata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tabletu nemojte žvakati, drobiti ni lomiti. Tabletu progutajte cijelu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Važno – odlijepiti

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici, a bočicu držati čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logotip)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

upadacitinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RINVOQ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RINVOQ
3. Kako uzimati RINVOQ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RINVOQ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RINVOQ i za što se koristi

RINVOQ sadrži djelatnu tvar upadacitinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Janus kinaze. Smanjivanjem aktivnosti jednog enzima u tijelu koji se zove „Janus kinaza” RINVOQ smanjuje upalu kod sljedećih bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Aksijalni spondiloartritis
 - Neradiografski aksijalni spondiloartritis
 - Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)
- Gigantocelularni arteritis
- Atopijski dermatitis
- Ulcerozni kolitis
- Crohnova bolest

Reumatoidni artritis

RINVOQ se koristi za liječenje odraslih osoba s reumatoidnim artritismom. Reumatoidni artritis je bolest koja uzrokuje upalu zglobova. Ako imate umjereni do teški oblik aktivnog reumatoidnog artritisa, možda ćete najprije dobiti druge lijekove, od kojih je jedan obično metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno dobro djelovali, dobit ćete RINVOQ, koji ćete uzimati samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom za liječenje reumatoidnog artritisa.

RINVOQ može pomoći ublažiti bol, ukočenost i oticanje zglobova te smanjiti umor, a može i usporiti oštećenje kostiju i hrskavice u zglobovima. Ti učinci mogu Vam olakšati obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i tako poboljšati kvalitetu života.

Psorijatični artritis

RINVOQ se koristi za liječenje odraslih osoba s psorijatičnim artritisom. Psorijatični artritis je bolest koja uzrokuje upalu zglobova i psorijazu. Ako imate aktivan psorijatični artritis, možda ćete prvo dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno dobro djelovali, dobit ćete RINVOQ, koji ćete uzimati samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom za liječenje psorijatičnog artritisa.

RINVOQ može pomoći u smanjenju boli, ukočenosti i otekline u zglobovima i oko njih, boli i ukočenosti kralježnice, psorijatičnog osipa na koži i umora te može usporiti oštećenje kostiju i hrskavice u zglobovima. Ti učinci mogu Vam olakšati obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i tako poboljšati kvalitetu života.

Aksijalni spondiloartritis (neradiografski aksijalni spondiloartritis i ankilozantni spondilitis)

RINVOQ se koristi za liječenje odraslih osoba s aksijalnim spondiloartritisom. Aksijalni spondiloartritis je bolest koja prvenstveno uzrokuje upalu kralježnice. Ako imate aktivan aksijalni spondiloartritis, možda ćete prvo dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno dobro djelovali, dobit ćete RINVOQ za liječenje aksijalnog spondiloartritisa.

RINVOQ može pomoći u smanjenju boli u leđima, ukočenosti i upale kralježnice. Ti učinci mogu Vam olakšati obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i tako poboljšati kvalitetu života.

Gigantocelularni arteritis

RINVOQ se koristi za liječenje odraslih s gigantocelularnim arteritisom. Gigantocelularni arteritis je bolest koja uzrokuje upalu krvnih žila generalno zahvaćajući srednje i velike arterije u glavi, vratu i rukama.

RINVOQ može pomoći pri kontroliranju znakova i simptoma gigantocelularnog arteritisa, uključujući glavobolju, osjetljivost vlasišta, bol u čeljusti i umor. Ti učinci mogu Vam olakšati obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti i tako poboljšati kvalitetu života. Gigantocelularni arteritis često se liječi lijekovima koji se zovu steroidi. Obično su učinkoviti, ali mogu imati nuspojave ako se koriste u visokim dozama ili ako se koriste dugo vrijeme. Smanjivanje doze steroida može dovesti i do pogoršanja gigantocelularnog arteritisa. Dodavanje lijeka RINVOQ liječenju znači da se steroidi mogu upotrebljavati kraće vrijeme, uz istodobnu kontrolu gigantocelularnog arteritisa.

Atopijski dermatitis

RINVOQ se koristi za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, poznatim i kao atopijski ekcem. RINVOQ se može koristiti s lijekovima protiv ekcema koji se nanose na kožu ili se može koristiti samostalno.

Uzimanje lijeka RINVOQ može poboljšati stanje Vaše kože i smanjiti svrbež i razbuktavanje bolesti. RINVOQ može pomoći u poboljšanju simptoma boli, anksioznosti i depresije koje mogu imati osobe s atopijskim dermatitisom. RINVOQ također može pomoći u poboljšanju Vaših smetnji spavanja i ukupne kvalitete života.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva. RINVOQ se koristi za liječenje odraslih osoba s ulceroznim kolitisom koje nisu dovoljno dobro odgovorile ili nisu podnijele prethodno liječenje.

RINVOQ može pomoći u smanjenju znakova i simptoma bolesti uključujući krvave stolice, bol u trbuhu te potrebu za hitnim odlaskom na zahod i učestalost odlaska na zahod. Ti Vam učinci mogu omogućiti da imate normalne svakodnevne aktivnosti i smanjiti umor.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, ali najčešće zahvaća crijeva. RINVOQ se koristi za liječenje odraslih osoba s Crohnovom bolešću koje nisu dovoljno dobro odgovorile na prethodno liječenje ili ga nisu podnosile.

RINVOQ može pomoći u smanjenju znakova i simptoma bolesti uključujući potrebu za hitnim odlaskom na zahod i učestalost odlaska na zahod, bol u trbuhu i upalu crijevnih sluznica. Ti Vam učinci mogu omogućiti da imate normalne svakodnevne aktivnosti i smanjiti umor.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RINVOQ

Nemojte uzimati RINVOQ

- ako ste alergični na upadacitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku infekciju (kao što su upala pluća ili bakterijska infekcija kože)
- ako imate aktivnu tuberkulozu (TBC)
- ako imate teških jetrenih tegoba
- ako ste trudni (pogledajte odlomak „Trudnoća, dojenje i kontracepcija”)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije i tijekom liječenja lijekom RINVOQ:

- ako imate infekciju ili ako ste podložni čestim infekcijama. Obavijestite svog liječnika ako dobijete simptome kao što su vrućica, rane, osjećaj većeg umora nego inače ili problemi sa zubima jer to mogu biti znakovi infekcije. RINVOQ može smanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati mogućnost da dobijete novu infekciju. Ako imate dijabetes ili imate 65 ili više godina, vjerojatnost da ćete dobiti infekcije je veća.
- ako ste ikad imali tuberkulozu ili ako ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja ima tuberkulozu. Liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije nego što počnete uzimati RINVOQ, a možda će Vas ponovno testirati i tijekom liječenja.
- ako ste ikad imali herpes zoster infekciju, jer RINVOQ može uzrokovati njezin povratak. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bolan kožni osip praćen mjehurićima, jer to može biti znak herpesa zostera.
- ako ste ikad imali hepatitis B ili C
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti neko cjepivo – naime, tijekom liječenja lijekom RINVOQ ne preporučuje se primjena živih cjepiva
- ako imate ili ste u prošlosti imali rak, pušite ili ste pušili u prošlosti, jer će Vaš liječnik razgovarati s Vama je li RINVOQ prikladan za Vas
- kod bolesnika koji su uzimali RINVOQ primijećen je nemelanomski rak kože. Vaš liječnik Vam može preporučiti redovite preglede kože dok uzimate RINVOQ. Obavijestite svog liječnika ako se tijekom ili nakon terapije pojave nove kožne lezije ili ako postojeće lezije promijene izgled.
- ako imate ili ste imali srčanih tegoba jer će Vaš liječnik razgovarati s Vama je li RINVOQ prikladan za Vas
- ako Vam jetra ne radi kako treba
- ako ste ikad imali krvne ugruške u venama nogu (duboku vensku trombozu) ili pluća (plućnu emboliju) ili imate povećani rizik od razvoja (na primjer: ako ste nedavno imali veću operaciju, ako koristite hormonsku kontracepciju/hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je kod Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđen poremećaj zgrušavanja krvi). Vaš liječnik će razgovarati s Vama je li RINVOQ prikladan za Vas. Obavijestite svog liječnika ako primijetite iznenadni nedostatak zraka ili poteškoće s disanjem, bol u prsnoj koži ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol u nozi ili osjetljivost na dodir, ili crvenilo ili promjenu boje na nozi ili ruci, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.
- ako primijetite nagle promjene vida. Odmah potražite savjet liječnika ako imate iznenadne simptome kao što su zamagljen vid, djelomični ili potpuni gubitak vida, jer to može biti znak blokiranog protoka krvi u očima.
- ako imate problema s bubrežima
- ako imate bolove u trbuhu (abdomenu) za koje nema objašnjenja, ako imate ili ste imali divertikulitis (bolnu upalu malih džepova u sluznici crijeva) ili vrijed želuca ili crijeva, ili uzimate nesteroidne protuupalne lijekove
- ako više puta primijetite tabletu ili djelove tablete u Vašoj stolici.

Ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava, odmah obavijestite liječnika:

- simptomi kao što su osip (koprivnjača), poteškoće s disanjem ili oticanje usana, jezika ili grla, možda imate alergijsku reakciju. Neki ljudi koji su uzimali RINVOQ imali su ozbiljne alergijske reakcije. Ako imate bilo koji od tih simptoma tijekom liječenja lijekom RINVOQ, prestanite uzimati RINVOQ i odmah potražite hitnu medicinsku pomoć
- jaka bol u trbuhu osobito ako je popraćena vrućicom, mučninom i povraćanjem.

Krvne pretrage

Prije nego što započnete liječenje lijekom RINVOQ ili tijekom liječenja, morat ćete obavljati krvne pretrage kako bi se utvrdilo imate li nizak broj crvenih krvnih stanica (anemiju), nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju ili limfopeniju), visoku razinu masnoća (kolesterola) u krvi ili visoke razine jetrenih enzima. Tim se pretragama želi provjeriti da liječenje lijekom RINVOQ ne uzrokuje nikakve probleme.

Starije osobe

Stopa infekcija viša je u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Obavijestite svog liječnika čim primijetite bilo kakve znakove ili simptome infekcije.

Bolesnici u dobi od 65 i više godina mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanih problema uključujući srčani udar i nekih vrsta raka. Vaš liječnik će razgovarati s Vama je li RINVOQ prikladan za Vas.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka RINVOQ ne preporučuje se u djece mlađe od 12 godina ili adolescenata tjelesne težine manje od 30 kg s atopijskim dermatitisom. To je zato što se nije ispitivao u tih bolesnika.

Primjena lijeka RINVOQ ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom (neradiografski aksijalni spondiloartritis i ankilozantni spondilitis), ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću. To je zato što se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i RINVOQ

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, neki lijekovi mogu smanjiti djelovanje lijeka RINVOQ ili povećati rizik od nuspojava. Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su itraconazol, posakonazol ili vorikonazol)
- lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (kao što je klaritromicin)
- lijekove za liječenje Cushingova sindroma (kao što je ketokonazol)
- lijekove za liječenje tuberkuloze (kao što je rifampicin)
- lijekove za liječenje napadaja (kao što je fenitoin)
- lijekove koji djeluju na imunološki sustav (kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin i takrolimus)
- lijekove koji mogu povećati rizik od gastrointestinalne perforacije ili divertikulitisa, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (obično se koriste za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova) i/ili opiodi (koriste se za liječenje jake boli), i/ ili kortikosteroidi (obično se koriste za liječenje upalnih stanja)
- lijekove za liječenje dijabetesa ili ako imate dijabetes. Vaš liječnik će se možda odlučiti za smanjenje doze lijeka za dijabetes dok uzimate upadacitinib.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas ili niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što uzmete RINVOQ.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Trudnoća

RINVOQ se ne smije primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dobiti, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek. Ne smijete uzimati RINVOQ dok dojite jer nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dobiti ili uzimati RINVOQ. Ne smijete raditi i jedno i drugo.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom RINVOQ i još najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze ovog lijeka kako biste izbjegli trudnoću. Ako zatrudnite tijekom tog razdoblja, morate se odmah obratiti svom liječniku.

Ako vaše dijete dobije prvu menstruaciju tijekom uzimanja lijeka RINVOQ, obavijestite liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako osjetite omaglicu ili vrtoglavicu dok uzimate RINVOQ dok se osjećaj ne povuče.

3. Kako uzimati RINVOQ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Ako imate reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis (neradiografski aksijalni spondiloartritis i ankilozantni spondilitis) ili gigantocelularni arteritis

Preporučena doza je jedna tableta od 15 mg jedanput na dan.

Ako imate atopijski dermatitis

Odrasli (od 18 do 64 godine):

Preporučena doza je jedna tableta od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan, kako Vam je propisao liječnik. Liječnik Vam može povećati ili smanjiti dozu ovisno o tome kako odgovorite na lijek .

Adolescenti (od 12 do 17 godina) tjelesne težine od najmanje 30 kg:

Preporučena doza je jedna tableta od 15 mg jedanput na dan. Liječnik Vam može povećati dozu na jednu tabletu od 30 mg jedanput na dan ovisno o tome kako odgovorite na lijek.

Starije osobe:

Ako imate 65 ili više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan.

Ako imate ulcerozni kolitis

Preporučena doza je jedna tableta od 45 mg jedanput na dan tijekom 8 tjedana. Liječnik Vam može odlučiti produžiti početnu dozu od 45 mg za još 8 tjedana (ukupno 16 tjedana). Nakon toga slijedi jedna tableta od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan za Vaše dugotrajno liječenje. Liječnik Vam može povećati ili smanjiti dozu ovisno o tome kako odgovorite na lijek.

Starije osobe:

Ako imate 65 ili više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan za Vaše dugotrajno liječenje.

Liječnik Vam može smanjiti dozu ako imate problema s bubrezima ili ako su Vam propisani neki drugi lijekovi.

Ako imate Crohnovu bolest

Preporučena doza je jedna tableta od 45 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana. Nakon toga slijedi jedna tableta od 15 mg ili 30 mg jedanput na dan za dugotrajno liječenje. Liječnik Vam može povećati ili smanjiti dozu ovisno o tome kako odgovorite na lijek.

Starije osobe:

Ako imate 65 ili više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan za dugotrajno liječenje.

Liječnik Vam može smanjiti dozu ako imate problema s bubrezima ili ako su Vam propisani neki drugi lijekovi.

Kako uzeti lijek

- Tabletu progutajte cijelu, s vodom. Tabletu nemojte lomiti, drobiti ni žvakati prije gutanja jer to može promijeniti količinu lijeka koja dospije u tijelo.
- Da biste se lakše sjetili uzeti RINVOQ, uzimajte ga svaki dan u isto vrijeme.
- Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje.
- **Nemojte progutati sredstvo za sušenje.**
- Izbjegavajte hranu i pića s grejpom prilikom uzimanja lijeka RINVOQ (ili dok Vam traje terapija njime) jer dolazi do povećanja vjerojatnosti nuspojava zbog povećane količine lijeka u organizmu.

Ako uzmete više lijeka RINVOQ nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka RINVOQ nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Mogu se pojaviti neke od nuspojava opisanih u dijelu 4.

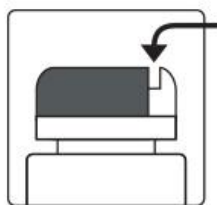
Ako ste zaboravili uzeti RINVOQ

- Ako propustite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Ako se ne sjetite uzeti dozu cijeli dan, preskočite propuštenu dozu i sutradan uzmite samo jednu dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

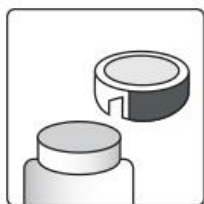
Ako prestanete uzimati RINVOQ

Nemojte prestati uzimati RINVOQ, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Kako otvoriti bočicu



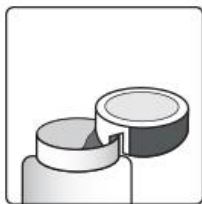
Rezač za foliju - na zatvaraču bočice



1. Kako probiti foliju

1a. Skinite zatvarač s bočice tako da ga pritisnete i, držeći ga pritisnutim, okrenete zatvarač u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

1b. Okrenite zatvarač i postavite rezač uz rub zaštitne folije.



2. Pritisnite da biste probili foliju, a zatim pomičite rezač uz rub folije kako biste je izrezali.



3. Nakon što uzmete tabletu, vratite zatvarač na bočicu i zatvorite je.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove:

- infekcije kao što su bolan kožni osip praćen mjehurićima (herpes zoster) – često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- plućna infekcija (upala pluća) koja može uzrokovati nedostatak zraka, vrućicu i produktivan kašalj – često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- infekcija krvi (sepsa) – manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)
- alergijska reakcija (stezanje u prsima, zviždanje pri disanju u plućima, oticanje usana, jezika ili grla, koprivnjača) – manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Ostale nuspojave

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije grla i nosa
- akne

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nemelanomski rak kože
- kašalj
- vrućica
- groznica (herpes simpleks)
- mučnina
- povišene vrijednosti enzima koji se zove kreatin kinaza, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- nizak broj bijelih krvnih stanica, vidljiv u nalazima krvnih pretraga
- povišene vrijednosti kolesterola (jedne vrste masnoća u krvi), vidljive u nalazima krvnih pretraga
- povišene vrijednosti jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga (znak jetrenih tegoba)
- povećanje tjelesne težine
- upala (oticanje) folikula dlake

- gripa
- anemija
- bol u trbuhu (abdomenu)
- umor (neuobičajen umor i slabost)
- glavobolja (glavobolja je bila vrlo česta u gigantocelularnom arteritisu)
- koprivnjača (urtikarija)
- infekcija mokraćnih putova
- osip
- vrtoglavica
- omaglica
- infekcija pluća (bronhitis)
- oticanje nogu i ruku (periferni edem)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija kandidom u ustima (bijeke mrlje u ustima)
- povišene vrijednosti triglicerida (jedne vrste masnoća u krvi), vidljive u nalazima krvnih pretraga
- divertikulitis (bolna upala malih džepova (divertikula) u sluznici crijeva)
- gastrointestinalna perforacija (puknuće crijeva)

Dodatne nuspojave u adolescenata s atopijskim dermatitisom

Česte

- bradavice (kožni papilomi)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RINVOQ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili naljepnici i kutiji nakon oznake „EXP”.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom blisteru ili čvrsto zatvorenoj bočici radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RINVOQ sadrži

Djelatna tvar je upadacitinib.

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

- Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži upadacitinib hemihidrat u količini koja odgovara 15 mg upadacitiniba.

- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, tartaratna kiselina, hipromeloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

- Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži upadacitinib hemihidrat u količini koja odgovara 30 mg upadacitiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, tartaratna kiselina, hipromeloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172).

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

- Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži upadacitinib hemihidrat u količini koja odgovara 45 mg upadacitiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, tartaratna kiselina, hipromeloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako RINVOQ izgleda i sadržaj pakiranja

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ljubičaste, ovalne, bikonveksne tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a15”.

Tablete dolaze u blisterima ili bočicama.

RINVOQ je dostupan u pakiranjima koja sadrže 28 ili 98 tableta s produljenim oslobađanjem te u višestrukim pakiranjima s 84 tablete, koja sadrže 3 kutije od 28 tableta s produljenim oslobađanjem. Jedan kalendarski blister sadrži 7 tableta.

RINVOQ je dostupan u bočicama sa sredstvom za sušenje koje sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem, a jedno pakiranje sadrži 1 bočicu (pakiranje od 30 tableta) ili 3 bočice (pakiranje od 90 tableta).

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem su crvene, ovalne, bikonveksne tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a30”.

Tablete dolaze u blisterima ili bočicama.

RINVOQ je dostupan u pakiranjima koja sadrže 28 ili 98 tableta s produljenim oslobađanjem. Jedan kalendarski blister sadrži 7 tableta.

RINVOQ je dostupan u bočicama sa sredstvom za sušenje koje sadrže 30 tableta s produljenim oslobađanjem, a jedno pakiranje sadrži 1 bočicu (pakiranje od 30 tableta) ili 3 bočice (pakiranje od 90 tableta).

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem

RINVOQ 45 mg tablete s produljenim oslobađanjem su žute do prošarano žute, ovalne, bikonveksne tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku „a45”.

Tablete dolaze u blisterima ili bočicama.

RINVOQ je dostupan u pakiranjima koja sadrže 28 tableta s produljenim oslobađanjem. Jedan kalendarski blister sadrži 7 tableta.

RINVOQ je dostupan u bočicama sa sredstvom za sušenje koje sadrže 28 tableta s produljenim oslobađanjem, a jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sve pojedinosti i najnovije informacije o ovom lijeku možete dobiti i skeniranjem QR kôda u nastavku ili na vanjskom pakiranju pametnim telefonom. Iste su informacije dostupne i na sljedećoj mrežnoj stranici: www.rinvoq.eu.

Uključiti QR kôd

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute na <Brailleovu pismu>, u <velikom fontu> ili u obliku <audio zapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.