

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

RINVOQ[®], 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
RINVOQ[®], 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
RINVOQ[®], 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: upadacitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RINVOQ, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 15 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib, hemihidrata.

RINVOQ, 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 30 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib, hemihidrata.

RINVOQ, 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 45 mg upadacitiniba u obliku upadacitinib, hemihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

RINVOQ, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Ljubičaste, duguljaste bikonveksne tablete sa produženim oslobađanjem, dimenzija 14 mm x 8 mm, sa utisnutom oznakom „a15” sa jedne strane.

RINVOQ, 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Crvene, duguljaste bikonveksne tablete sa produženim oslobađanjem, dimenzija 14 mm x 8 mm, sa utisnutom oznakom „a30” sa jedne strane.

RINVOQ, 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Žute do prošarano žute, duguljaste bikonveksne tablete sa produženim oslobađanjem, dimenzija 14 mm x 8 mm, sa utisnutom oznakom „a45” sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju umerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor ili koji ne podnose jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD). Lek RINVOQ se može primenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji sa metotreksatom.

Psorijazni artritis

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju aktivnog psorijaznog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor ili koji ne podnose jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (DMARD). Lek RINVOQ se može primenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji sa metotreksatom.

Aksijalni spondiloartritis

Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa kod odraslih pacijenata sa objektivnim znacima zapaljenja koji se manifestuju povećanim vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili su potvrđeni snimkom magnetne rezonance (MR), kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Ankilozirajući spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor na konvencionalnu terapiju.

Gigantocelularni arteritis

Lek RINVOQ je indikovano za lečenje gigantocelularnog arteritisa kod odraslih pacijenata.

Atopijski dermatitis

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju umerenog do teškog oblika atopijskog dermatitisa kod odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta od 12 i više godina, koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Ulcerozni kolitis

Lek RINVOQ je indikovano za terapiju umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata, kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor, koji su imali gubitak odgovora ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju ili biološki lek.

Crohn-ova bolest

Lek RINVOQ je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne *Crohn*-ove bolesti kod kojih nije postignut zadovoljavajuć terapijski odgovor, koji su imali gubitak odgovora ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju ili biološki lek.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju upadacitinibom treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u dijagnostici i lečenju stanja za koja je indikovano upadacitinib.

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jednom dnevno.

Kod pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom koji ne ostvare nikakav klinički odgovor nakon 16 nedelja lečenja potrebno je razmotriti prekid lečenja. Kod nekih pacijenata kod kojih se prvobitno postigne delimičan odgovor, naknadno može doći do poboljšanja stanja sa nastavkom lečenja nakon 16 nedelja.

Gigantocelularni arteritis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jednom dnevno u kombinaciji sa postepenim smanjenjem doze kortikosteroida. Monoterapija upadacitinibom se ne sme primenjivati za lečenje akutnih recidiva (videti odeljak 4.4).

S obzirom na hroničnu prirodu gigantocelularnog arteritisa upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno se može nastaviti kao monoterapija nakon prekida uzimanja kortikosteroida. Lečenje nakon 52 nedelje treba da bude vođeno prema aktivnosti oboljenja, proceni lekara i izboru pacijenta.

Atopijski dermatitis

Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jednom dnevno na osnovu individualne kliničke slike pacijenta.

- Doza od 15 mg preporučena je kod pacijenata sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) i maligniteta (videti odeljak 4.4).
- Doza od 30 mg jednom dnevno može da bude odgovarajuća za pacijente sa velikim opterećenjem bolešću (engl. *disease burden*) koji nemaju povećani rizik od VTE, MACE i maligniteta (videti odeljak 4.4) ili za pacijente kod kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor primenom doze od 15 mg jednom dnevno.
- Za adolescente (uzrasta od 12 do 17 godina) telesne mase od najmanje 30 kg, preporučena doza je 15 mg. Ako pacijent nema odgovarajući odgovor na lečenje dozom od 15 mg jednom dnevno, doza se može povećati na 30 mg jednom dnevno.
- Potrebno je da se primeni najmanja efektivna doza za održavanje odgovora.

Za pacijente životnog doba od 65 godina i starije, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena topikalne terapije

Upadacitinib može da se uzima sa topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Topikalni inhibitori kalcineurina mogu da se koriste za osetljiva područja kao što su lice, vrat i intertriginozna i genitalna područja.

Kod pacijenata kod kojih se ne utvrdi korist terapije nakon 12 nedelja lečenja, potrebno je da se razmotri prekid lečenja upadacitinibom.

Ulcerozni kolitis

Indukcija

Preporučena indukciona doza upadacitiniba je 45 mg jednom dnevno tokom 8 nedelja. Kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća terapijska korist do 8. nedelje, primena upadacitiniba u dozi od 45 mg jednom dnevno može da se nastavi tokom dodatnih 8 nedelja (videti odeljak 5.1). Potrebno je da se prekine lečenje upadacitinibom kod bilo kog pacijenta kod koga se ne utvrdi terapijska korist do 16. nedelje lečenja.

Održavanje

Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jednom dnevno na osnovu individualne kliničke slike pacijenta:

- Doza od 15 mg preporučena je kod pacijenata sa povećanim rizikom od VTE, MACE i maligniteta (videti odeljak 4.4).
- Doza od 30 mg jednom dnevno može da bude odgovarajuća za neke pacijente, kao što su pacijenti sa velikim opterećenjem bolešću (engl. *disease burden*) ili kojima je potrebno indukciono lečenje od 16 nedelja, koji nemaju povećan rizik od VTE, MACE i maligniteta (videti odeljak 4.4) ili za pacijente kod kojih nije postignuta odgovarajuća terapijska korist primenom doze od 15 mg jednom dnevno.
- Potrebno je da se primeni najmanja efektivna doza za održavanje odgovora.

Za pacijente životnog doba od 65 godina i starije, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su odgovorili na lečenje upadacitinibom, primena kortikosteroida može da se smanji i/ili prekine u skladu sa standardnim lečenjem.

Crohn-ova bolest

Indukcija

Preporučena indukciona doza upadacitiniba je 45 mg jednom dnevno tokom 12 nedelja. Za pacijente koji nakon početne 12-nedeljne indukcije ne postignu odgovarajuću terapijsku korist, može se razmotriti produženo indukciono lečenje tokom dodatnih 12 nedelja, uz primenu doze od 30 mg jednom dnevno. Ako kod tih pacijenata nema dokaza terapijske koristi ni nakon 24 nedelje lečenja, primenu upadacitiniba treba prekinuti.

Održavanje

Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jednom dnevno na osnovu individualne kliničke slike pacijenta:

- Doza od 15 mg preporučena je kod pacijenata sa povećanim rizikom od VTE, MACE i maligniteta (videti odeljak 4.4).
- Doza od 30 mg jednom dnevno može da bude odgovarajuća za pacijente sa velikim opterećenjem bolešću kod kojih nije povećan rizik od VTE, MACE i maligniteta (videti odeljak 4.4) ili za pacijente kod kojih nije postignuta odgovarajuća terapijska korist primenom doze od 15 mg jednom dnevno.
- Potrebno je da se primeni najmanja efektivna doza za održavanje odgovora.

Za pacijente životnog doba 65 godina i starije, preporučena doza održavanja je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su odgovorili na lečenje upadacitinibom, primena kortikosteroida može da se smanji i/ili prekine u skladu sa standardnim lečenjem.

Interakcije

Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću koji primaju jake inhibitore citohroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin), preporučena indukciona doza je 30 mg jednom dnevno, a preporučena doza održavanja je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Početak primene

Terapiju ne treba započinjati kod pacijenata sa ukupnim brojem limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*, ALC) $< 0,5 \times 10^9$ ćelija/L, ukupnim brojem neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ANC) $< 1 \times 10^9$ ćelija/L ili kod pacijenata kod kojih su nivoi hemoglobina (Hb) < 8 g/dL (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Privremeni prekid doziranja

Terapiju treba prekinuti ukoliko pacijent razvije ozbiljnu infekciju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Možda će biti potreban privremeni prekid primene leka radi zbrinjavanja odstupanja laboratorijskih parametara, kao što je opisano u Tabeli 1.

Tabela 1. Laboratorijski parametri i smernice za praćenje

Laboratorijski parametri	Postupak	Smernice za praćenje
Ukupan broj neutrofila (ANC)	Terapiju treba prekinuti ukoliko je $ANC < 1 \times 10^9$ ćelija/L i terapija se može ponovo započeti nakon što vrednosti ANC budu iznad pomenutih vrednosti.	Proceniti na početku praćenja i zatim ne kasnije od 12 nedelja nakon započinjanja lečenja. Nakon toga proceniti u skladu sa rutinskim merama praćenja pacijenta.
Ukupan broj limfocita (ALC)	Terapiju treba prekinuti ukoliko je $ALC < 0,5 \times 10^9$ ćelija/L i terapija se može ponovo započeti nakon što vrednosti ALC budu iznad pomenutih vrednosti.	
Hemoglobin (Hb)	Terapiju treba prekinuti ukoliko je koncentracija $Hb < 8$ g/dL i terapija se može ponovo započeti nakon što koncentracije Hb budu iznad pomenutih vrednosti.	
Hepatične transaminaze	Terapiju treba privremeno obustaviti ukoliko se sumnja na oštećenje jetre izazvano lekom.	Proceniti na početku praćenja i nakon toga u skladu sa rutinskim merama praćenja pacijenta.
Lipidi	Pacijente treba zbrinuti u skladu sa internacionalnim kliničkim vodičima za hiperlipidemiju.	Proceniti 12 nedelja nakon započinjanja terapije i nakon toga u skladu sa internacionalnim kliničkim vodičima za hiperlipidemiju.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Reumatoidni artritis, psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis

Postoje ograničeni podaci u vezi primene kod pacijenata životnog doba od 75 godina i starijih (videti odeljak 4.4).

Atopijski dermatitis

Za atopijski dermatitis, doze veće od 15 mg jednom dnevno se ne preporučuju kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ulcerozni kolitis i Crohn-ova bolest

Za ulcerozni kolitis i Crohn-ovu bolest se ne preporučuju doze veće od 15 mg jednom dnevno za terapiju održavanja kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih (videti odeljke 4.4 i 4.8). Bezbednost i efikasnost upadacitiniba kod pacijenata životnog doba od 75 godina i starijih nisu još ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Postoje ograničeni podaci o primeni upadacitiniba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Upadacitinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega kao što je opisano u Tabeli 2. Primena upadacitiniba nije ispitivana kod pacijenata sa

terminalnim oštećenjem funkcije bubrega i zbog toga se ne preporučuje njegova primena kod ovih pacijenata.

Tabela 2. Preporučena doza kod teškog oštećenja funkcije bubrega^a

Terapijska indikacija	Preporučena doza jednom dnevno
Reumatoidni artritis, psorijazni artritis, aksijalni spondiloartritis, gigantocelularni arteritis, atopijski dermatitis	15 mg
Ulcerozni kolitis, <i>Crohn</i> -ova bolest	Indukcija: 30 mg Održavanje: 15 mg
^a procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> (eGFR)) 15 do < 30 mL/min/1,73 m ²	

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim (*Child Pugh* stadijum A) ili umerenim (*Child Pugh* stadijum B) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Upadacitinib se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim (*Child Pugh* stadijum C) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka RINVOQ kod dece sa atopijskim dermatitisom, mlađe od 12 godina nisu još uvek ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bezbednost i efikasnost leka RINVOQ kod dece i adolescenata sa reumatoidnim artritisom, psorijaznim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću uzrasta od 0 do 18 godina nisu još uvek ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Ne postoji opravdana primena leka RINVOQ u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji gigantocelularnog arteritisa.

Način primene

Lek RINVOQ se uzima jednom dnevno oralnim putem sa ili bez hrane u bilo koje doba dana. Tablete treba progutati cele i ne treba ih lomiti, mrviti ili žvakati da bi se obezbedila pravilna primena celokupne doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TB) ili aktivne ozbiljne infekcije (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.2).
- Trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upadacitinib sme da se primenjuje samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata:

- životnog doba od 65 godina i starijih;
- pacijenata sa aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (kao što su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači);
- pacijenata sa faktorima rizika od maligne bolesti (npr. sadašnja maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Primena kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih

Uzimajući u obzir povećan rizik od MACE, malignih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti od svih uzroka kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih, kao što je uočeno u velikom randomizovanom

ispitivanju tofacitiniba (drugog inhibitora Janus kinaze (JAK)), upadacitinib sme da se primenjuje kod tih pacijenata samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata.

Kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih postoji povećan rizik od neželjenih reakcija sa upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno. Posledično, preporučena doza za dugoročnu primenu u toj populaciji pacijenata je 15 mg jednom dnevno (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Imunosupresivni lekovi

Primena u kombinaciji sa drugim snažnim imunosupresivima, kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus i biološki DMARD ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK) nije procenjena u kliničkim studijama i ne preporučuje se, jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Ozbiljne infekcije

Kod pacijenata koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne infekcije koje su ponekad imale smrtni ishod. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene prilikom primene upadacitiniba bile su pneumonija (videti odeljak 4.8) i celulitis. Slučajevi bakterijskog meningitisa i sepse su prijavljeni kod pacijenata koji su primali upadacitinib. Od oportunističkih infekcija, prilikom primene upadacitiniba, prijavljene su tuberkuloza, herpes zoster koji zahvata više dermatoma, kandidijaza usne duplje/jednjaka i kriptokokoza.

Terapiju upadacitinibom ne treba započinjati kod pacijenata sa aktivnom, ozbiljnom infekcijom, uključujući lokalizovane infekcije (videti odeljak 4.3).

Razmotriti rizike i koristi terapije pre započinjanja primene upadacitiniba kod pacijenata:

- sa hroničnom ili rekurentnom infekcijom,
- koji su bili izloženi tuberkulozi,
- sa ozbiljnim ili oportunističkim infekcijama u istoriji bolesti,
- koji su boravili ili putovali u područja gde su prisutne endemska tuberkuloza ili endemske mikoze, ili
- sa propratnim stanjima koja mogu predisponirati nastanak infekcije.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog razvoja znakova i simptoma infekcije tokom i nakon terapije upadacitinibom. Terapiju upadacitinibom treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija. Pacijent kod koga se razvije nova infekcija tokom terapije upadacitinibom treba da bude podvrgnut brzom i kompletnom dijagnostičkom proceni odgovarajućoj za imunokompromitovanog pacijenta; treba započeti odgovarajuću antimikrobnu terapiju, a pacijenta pažljivo pratiti i prekinuti terapiju upadacitinibom ukoliko kod pacijenta izostane odgovor na antimikrobnu terapiju. Terapiju upadacitinibom treba ponovo započeti nakon što infekcija bude pod kontrolom.

Veća stopa ozbiljnih infekcija primećena je sa upadacitinibom u dozi od 30 mg u poređenju sa upadacitinibom u dozi od 15 mg.

Zbog veće učestalosti pojave infekcija kod starijih pacijenata i generalno u populaciji osoba koje imaju dijabetes, pri lečenju starijih osoba i osoba sa dijabetesom potreban je oprez. Kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih, upadacitinib sme da se primenjuje samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata (videti odeljak 4.2).

Tuberkuloza

Pre započinjanja terapije upadacitinibom treba izvršiti skrining pacijenata na tuberkulozu (TB). Upadacitinib se ne sme davati pacijentima sa aktivnom tuberkulozom (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa prethodno nelečenom latentnom tuberkulozom ili kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak tuberkuloze treba razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre započinjanja terapije upadacitinibom.

Preporučuje se konsultovanje sa lekarom iskusnim u terapiji tuberkuloze kako bi se olakšalo donošenje odluke o tome da li je započinjanje antituberkulozne terapije odgovarajuće za individualnog pacijenta.

Pacijente treba pratiti zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma tuberkuloze, uključujući i pacijente sa negativnim rezultatima testa na latentnu tuberkuloznu infekciju pre započinjanja terapije.

Reaktivacija virusa

U kliničkim studijama je prijavljena reaktivacija virusa, uključujući slučajeve reaktivacije herpes virusa (npr. herpes zoster) (videti odeljak 4.8). Čini se da je rizik od herpes zostera veći kod pacijenata japanskog porekla lečenih upadacitinibom. Ukoliko se kod pacijenta razvije herpes zoster, treba razmotriti prekid terapije upadacitinibom dok se stanje ne povuče.

Pre započinjanja i tokom terapije upadacitinibom treba sprovesti skrining na virusni hepatitis i pratiti pacijente zbog moguće reaktivacije virusa. Pacijenti koji su bili pozitivni na hepatitis C antitela i virusnu RNK hepatitisa C su isključeni iz kliničkih studija. Pacijenti koji su bili pozitivni na hepatitis B površinski antigen ili na virusnu DNK hepatitisa B su isključeni iz kliničkih studija. Ukoliko se virusna DNK hepatitisa B detektuje tokom terapije upadacitinibom, treba konsultovati specijalistu hepatologa.

Vakcinacija

Nisu dostupni podaci o odgovoru na vakcinaciju živim vakcinama kod pacijenata na terapiji upadacitinibom. Primena živih, atenuisanih vakcina tokom ili neposredno pre primene upadacitiniba se ne preporučuje. Pre započinjanja primene upadacitiniba, preporučuje se da se pacijentima pravovremeno daju sve potrebne vakcine, uključujući profilaktičku vakcinu protiv herpes zostera, u skladu sa trenutno važećim smernicama za imunizaciju (videti odeljak 5.1).

Maligniteti

Limfom i drugi maligniteti su prijavljeni kod pacijenata koji su primali JAK inhibitore, uključujući upadacitinib.

U velikoj randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj studiji tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom životnog doba od 50 godina i starijih sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, veća stopa maligniteta, posebno karcinoma pluća, limfoma i nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primećena je sa tofacitinibom, u poređenju sa inhibitorima faktora nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

Veća stopa maligniteta primećena je sa upadacitinibom u dozi od 30 mg u poređenju sa upadacitinibom u dozi od 15 mg.

Kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih, kod pacijenata koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači ili sa drugim faktorima rizika za malignitet (npr. sadašnji malignitet ili malignitet u anamnezi), upadacitinib sme da se primenjuje samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata.

Nemelanomski karcinom kože (NMSC)

Slučajevi nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) su prijavljeni kod pacijenata na terapiji upadacitinibom (videti odeljak 4.8). Veća stopa NMSC primećena je sa upadacitinibom u dozi od 30 mg u poređenju sa upadacitinibom u dozi od 15 mg. Periodično sprovođenje pregleda kože se preporučuje kod svih pacijenata, a naročito kod pacijenata sa faktorima rizika od karcinoma kože.

Odstupanja vrednosti hematoloških parametara

Ukupan broj neutrofila (ANC) $< 1 \times 10^9$ ćelija/L, ukupan broj limfocita (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ ćelija/L i koncentracija hemoglobina < 8 g/dL prijavljeni su kod $\leq 1\%$ pacijenata u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Terapiju ne treba započinjati, ili je treba privremeno prekinuti kod pacijenata kod kojih se tokom rutinske kontrole u sklopu lečenja utvrdi ANC $< 1 \times 10^9$ ćelija/L, ALC $< 0,5 \times 10^9$ ćelija/L ili koncentracija hemoglobina < 8 g/dL (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalne perforacije

Događaji divertikulitisa i gastrointestinalnih perforacija zabeleženi su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8).

Upadacitinib treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa mogućim rizikom od gastrointestinalne perforacije (npr. pacijenti sa divertikularnom bolešću, divertikulitisom u anamnezi ili pacijenti koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), kortikosteroide ili opioide). Kod pacijenata sa aktivnom *Crohn*-ovom bolešću povećan je rizik od nastanka perforacije creva. Pacijente kod kojih se pojave novi abdominalni znaci i simptomi treba hitno pregledati radi rane identifikacije divertikulitisa ili gastrointestinalne perforacije.

Veliki kardiovaskularni neželjeni događaji

U kliničkim studijama upadacitiniba primećeni su slučajevi MACE.

U velikoj randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj studiji tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom životnog doba od 50 godina i starijih sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, veća stopa MACE definisanog kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, primećena je sa tofacitinibom u poređenju sa TNF inhibitorima.

Zbog toga, kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih, kod pacijenata koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači i kod pacijenata sa istorijom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, upadacitinib sme da se primenjuje samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata.

Lipidi

Terapija upadacitinibom je bila povezana sa povećanim vrednostima lipidnih parametara koji zavise od doze, uključujući ukupni holesterol, lipoprotein niske gustine (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) i lipoprotein visoke gustine (engl. *high-density lipoprotein*, HDL) (videti odeljak 4.8). Iako su dokazi ograničeni, terapija statinima smanjila je povećane vrednosti LDL holesterola na vrednosti zabeležene pre početka lečenja. Efekti povećanih vrednosti ovih lipidnih parametara na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nisu ustanovljeni (videti odeljak 4.2 za informacije o merama praćenja).

Povećane vrednosti transaminaza jetre

Terapija upadacitinibom je bila povezana sa povećanom učestalošću povećanih vrednosti enzima jetre u poređenju sa placebom (videti odeljak 4.8).

Procena vrednosti enzima jetre se mora izvršiti na početku lečenja, a potom i redovno u skladu sa merama rutinske kontrole pacijenata. Preporučuje se hitno istraživanje uzroka povećanih vrednosti enzima jetre kako bi se identifikovali potencijalni slučajevi oštećenja jetre koji su uzrokovani lekom.

Ukoliko se uoči povećanje vrednosti ALT ili AST tokom rutinske kontrole pacijenata i posumnja se na lekom uzrokovano oštećenje jetre, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti sve dok se mogućnost ove dijagnoze ne isključi.

Venska tromboembolija

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

U velikoj randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj studiji tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom životnog doba od 50 godina i starijih sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, uočena je veća stopa VTE zavisne od doze, uključujući DVT i PE, sa tofacitinibom u poređenju sa TNF inhibitorima.

Kod pacijenata sa faktorima rizika od kardiovaskularnih bolesti ili maligniteta (videti odeljak 4.4 „Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji” i „Malignitet”) upadacitinib sme da se primenjuje samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamenske terapije za lečenje pacijenata.

Upadacitinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili malignitet. Faktori rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili malignitet, uključuju prethodne VTE događaje, pacijente koji su podvrgnuti većem hirurškom zahvatu, imobilizaciju, korišćenje kombinovanih hormonskih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije i nasledni poremećaj koagulacije. Tokom lečenja upadacitinibom, pacijente treba povremeno ponovo proceniti radi procene promena u riziku od VTE. Potrebno je odmah proceniti pacijente sa znacima i simptomima VTE i prekinuti primenu upadacitiniba kod pacijenata sa sumnjom na VTE, bez obzira na dozu.

Okluzija retinalne vene

Okluzija retinalne vene je prijavljena kod pacijenata lečenih JAK inhibitorima, uključujući upadacitinib. Pacijente treba savetovati da odmah potraže pomoć lekara u slučaju pojave simptoma koji ukazuju na okluziju retinalne vene.

Reakcije preosetljivosti

Kod pacijenata koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti, kao što su anafilaksa i angioedem. Ako se pojavi klinički značajna reakcija preosetljivosti, terapija upadacitinibom se mora prekinuti i mora se uvesti odgovarajuća terapija (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hipoglikemija kod pacijenata koji se leče od dijabetesa

Nakon početka primene JAK inhibitora, uključujući upadacitinib, kod pacijenata koji su primali terapiju za lečenje dijabetesa zabeležena je hipoglikemija. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze lekova za lečenje dijabetesa u slučaju pojave hipoglikemije.

Ostaci leka u stolici

Kod pacijenata koji su primali upadacitinib zabeleženi su ostaci leka u stolici ili izlaznom sadržaju stome. Većina prijava je opisivala anatomska (npr. ileostoma, kolostoma, crevna resekcija) ili funkcionalna gastrointestinalna stanja sa skraćenim vremenom prolaska kroz gastrointestinalni trakt. Pacijente treba uputiti da se obrate svom lekaru ako se ostatak leka ponavljano primećuje. Pacijente treba klinički pratiti i razmotriti zamensko lečenje ako postoji neodgovarajući terapijski odgovor.

Gigantocelularni arteritis

Monoterapija upadacitinibom se ne sme primenjivati za lečenje akutnih recidiva, jer efikasnost u tom slučaju nije ustanovljena. Kortikosteroidi se moraju davati u skladu sa procenom lekara i smernicama u praksi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potencijal da drugi lekovi utiču na farmakokinetiku upadacitiniba

Upadacitinib se uglavnom metaboliše posredstvom CYP3A4. Zbog toga, drugi lekovi koji snažno inhibiraju ili indukuju CYP3A4 mogu uticati na izloženost upadacitinibu u plazmi.

Istovremena primena sa inhibitorima CYP3A4

Izloženost upadacitinibu je povećana pri istovremenoj primeni sa snažnim CYP3A4 inhibitorima (kao što su ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin i grejpfrut). U kliničkoj studiji, istovremena primena upadacitiniba sa ketokonazolom dovela je do povećanja C_{max} od 70% i PIK od 75% za upadacitinib. Upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata na hroničnoj terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorima. Upadacitinib u dozi od 30 mg jednom dnevno se ne preporučuje pacijentima sa atopijskim dermatitisom koji su na hroničnoj terapiji jakim CYP3A4 inhibitorima. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću koji su na terapiji jakim CYP3A4 inhibitorima, preporučena indukciona doza je 30 mg jednom dnevno, a preporučena doza održavanja je 15 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2). Kod dugoročne primene je potrebno razmotriti zamenu snažnih CYP3A4 inhibitora drugim lekovima. Tokom lečenja upadacitinibom potrebno je izbegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut.

Istovremena primena sa induktorima CYP3A4

Izloženost upadacitinibu je smanjena pri istovremenoj primeni sa snažnim CYP3A4 induktorima (kao što su rifampin i fenitoin), što može dovesti do smanjenog terapijskog efekta upadacitiniba. U kliničkoj studiji, istovremena primena upadacitiniba nakon primene višestrukih doza rifampicina (snažan CYP3A induktor) dovela je do smanjenja C_{max} od približno 50% i PIK od približno 60% za upadacitinib. Pacijente treba pratiti zbog moguće promene u aktivnosti bolesti ukoliko se upadacitinib istovremeno primenjuje sa snažnim CYP3A4 induktorima.

Metotreksat i lekovi koji modifikuju pH (npr. antacidi ili inhibitori protonske pumpe) nemaju efekat na izloženost upadacitinibu u plazmi.

Potencijal da upadacitinib utiče na farmakokinetiku drugih lekova

Višestruka primena doza od 30 mg ili 45 mg upadacitiniba jednom dnevno zdravim dobrovoljcima je imala ograničen efekat na izloženost midazolamu (osetljiv supstrat za CYP3A) u plazmi (PIK i C_{max} midazolama sniženi za 24 - 26%), ukazujući na to da doza od 30 mg ili 45 mg upadacitiniba jednom dnevno može da ima slab indukcion efekat na CYP3A. U kliničkoj studiji PIK rosuvastatina je smanjen za 33%, a PIK atorvastatina za 23%; takođe, C_{max} rosuvastatina je smanjen za 23% nakon primene višestrukih doza od 30 mg upadacitiniba jednom dnevno kod zdravih dobrovoljaca. Upadacitinib nije imao značajnog efekta na C_{max} atorvastatina, niti na izloženost orto-hidroksiatorvastatinu u plazmi (glavni aktivni metabolit atorvastatina). Višestruka primena doza upadacitiniba od 45 mg jednom dnevno kod zdravih dobrovoljaca je dovela do ograničenog povećanja vrednosti PIK-a deksmetorofana (osetljiv supstrat za CYP2D6) za 30% i C_{max} deksmetorofana za 35% što pokazuje da upadacitinib od 45 mg jednom dnevno ima slabi inhibicion efekat na CYP2D6. Ne preporučuje se prilagođavanje doze za supstrate CYP3A, CYP2D6, niti za rosuvastatin ili atorvastatin pri istovremenoj primeni sa upadacitinibom.

Upadacitinib nema značajan efekat na izloženosti etinilestradiolu, levonorgestrelu ili metotreksatu u plazmi, niti na lekove koji su supstrati za metabolizam posredstvom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, ili CYP2C19.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 4 nedelje nakon primene poslednje doze upadacitiniba. Potrebno je obavestiti pacijentkinje u pedijatrijskom uzrastu i/ili njihove roditelje/staratelje o potrebi da se jave nadležnom lekaru kada pacijentkinja dobije prvu menstruaciju tokom uzimanja upadacitiniba.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni upadacitiniba kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Upadacitinib je bio teratogen pri izlaganju *in utero* kod pacova i kunića sa efektima na kosti kod ploda pacova i na srce kod ploda kunića.

Primena upadacitiniba je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Ukoliko pacijentkinja zatrudni tokom terapije upadacitinibom, roditelje treba obavestiti o potencijalnom riziku za plod.

Dojenje

Nije poznato da li se upadacitinib ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se upadacitinib izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče.

Upadacitinib se ne sme primjenjivati tokom dojenja. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija upadacitinibom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom upadacitinibom za ženu.

Plodnost

Dejstvo upadacitiniba na plodnost kod ljudi nije procenjivano. Studije na životinjama ne ukazuju na uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Upadacitinib može malo uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zato što se tokom lečenja lekom RINVOQ mogu javiti vrtoglavica i vertigo (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima za reumatoidni artritis, psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis najčešće prijavljivane neželjene reakcije ($\geq 2\%$ pacijenata u bar jednoj od indikacija sa najvišom stopom među navedenim indikacijama) sa upadacitinibom u dozi od 15 mg bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta (19,5%), povećane koncentracije kreatin-fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) u krvi (8,6%), povećane vrednosti alanin transaminaze (4,3%), bronhitis (3,9%), mučnina (3,5%), neutropenija (2,8%), kašalj (2,2%), povećane vrednosti aspartat transaminaze (2,2%) i hiperholesterolemija (2,2%).

U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima atopijskog dermatitisa, najčešće prijavljene neželjene reakcije ($\geq 2\%$ pacijenata) sa upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta (25,4%), akne (15,1%), herpes simpleks (8,4%), glavobolja (6,3%), povećane vrednosti

CPK 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 grip (2,1%).

U placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima indukcionog lečenja i terapije održavanja kod ulceroznog kolitisa i *Crohn*-ove bolesti, najčešće prijavljivane neželjene reakcije ($\geq 3\%$ pacijenata) sa upadacitinibom u dozi od 45 mg, 30 mg ili 15 mg bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta (19,9%), pireksija (8,7%), povećane vrednosti 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%), hiperholesterolemija (4,0%), bronhitis (3,9%), povećane vrednosti aspartat transaminaze (3,9%), zamor (3,9%), folikulitis (3,6%), povećane vrednosti alanin transaminaze (3,5%), herpes simpleks (3,2%) i grip (3,2%).

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije bile su ozbiljne infekcije (videti odeljak 4.4).

Bezbednosni profil upadacitiniba pri dugotrajnom lečenju bio je uglavnom sličan bezbednosnom profilu zapaženom tokom placebom kontrolisanog razdoblja u svim indikacijama.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija bazirana je na iskustvu iz kliničkih studija i postmarketinškom praćenju. Učestalost neželjenih reakcija navedenih u nastavku teksta je klasifikovana po sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Učestalost u Tabeli 3 zasniva se na većoj stopi učestalosti za neželjene reakcije koje su prijavljene za lek RINVOQ u kliničkim ispitivanjima kod reumatskih bolesti (15 mg), atopijskog dermatitisa (15 mg i 30 mg), ulceroznog kolitisa (15 mg, 30 mg i 45 mg) ili *Crohn*-ove bolesti (15 mg, 30 mg i 45 mg). Kada su uočene značajne razlike u učestalosti između indikacija, to je navedeno u pojašnjenjima ispod table.

Tabela 3. Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjeg respiratornog trakta (engl. <i>Upper respiratory tract infections</i> , URTI) ^a	Bronhitis ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Folikulitis Grip Infekcija urinarnog trakta Pneumonija ^{a,h}	Kandidijaza usne duplje Divertikulitis Sepsa
Benigne, maligne i neodređene neoplazme (uključujući ciste i polipe)		Nemelanomski karcinom kože ^f	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija ^a Neutropenija ^a Limfopenija	
Poremećaji imunskog sistema		Urtikarija ^{c,g}	Ozbiljne reakcije preosetljivosti ^{a,e}
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hiperholesterolemija ^{a,b} Hiperlipidemija ^{a,b}	Hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja ^{a,j} Vrtoglavica	
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo ^a	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj	
Gastrointestinalni		Bol u abdomenu ^{a,d}	Gastrointestinalna

poremećaji		Mučnina	perforacija ⁱ
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne ^{a,c,d,g}	Osip ^a	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor Pireksija Periferni edem ^{a,k}	
Ispitivanja		Povećane koncentracije CPK u krvi Povećane vrednosti ALT ^b Povećane vrednosti AST ^b Povećanje telesne mase ^g	

^a Navedeno kao grupni pojam

^b U ispitivanjima atopijskog dermatitisa, učestalost bronhitisa, hiperholesterolemije, hiperlipidemija, povećanih vrednosti ALT i povećanih vrednosti AST je bila povremena.

^c U ispitivanjima reumatoloških bolesti, učestalost akni je bila česta, a učestalost urtikarije je bila povremena.

^d U ispitivanjima ulceroznog kolitisa, učestalost akni je bila česta.

^e Ozbiljne reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju i angioedem

^f Većina događaja prijavljena je kao karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože

^g U *Crohn*-ovoj bolesti učestalost akni je bila česta, a učestalost urtikarije i povećanja telesne mase povremena.

^h Pneumonija je bila česta u *Crohn*-ovoj bolesti, a povremena u drugim indikacijama.

ⁱ Učestalost se zasniva na kliničkim ispitivanjima *Crohn*-ove bolesti.

^j Glavobolja je bila veoma česta u ispitivanju za gigantocelularni arteritis.

^k Učestalost se zasniva na ispitivanju za gigantocelularni arteritis.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reumatoidni artritis

Infekcije

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, učestalost pojave infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg bila je 27,4% u poređenju sa 20,9% u grupi koja je primala placebo. U metotreksat (MTX)-kontrolisanim studijama, učestalost pojave infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala monoterapiju upadacitinibom u dozi od 15 mg bila je 19,5% u poređenju sa 24,0% u grupi koja je primala metotreksat. Ukupna dugoročna stopa pojave infekcija u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih studija faze 3 (2630 pacijenata) iznosila je 93,7 događaja na 100 pacijent-godina.

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, učestalost pojave ozbiljnih infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg bila je 1,2% u poređenju sa 0,6% u grupi koja je primala placebo. U metotreksat (MTX)-kontrolisanim studijama, učestalost pojave ozbiljnih infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala monoterapiju upadacitinibom u dozi od 15 mg bila je 0,6% u poređenju sa 0,4% u grupi koja je primala metotreksat. Ukupna dugoročna stopa pojave ozbiljnih infekcija u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih studija faze 3 iznosila je 3,8 događaja na 100 pacijent-godina. Najčešća ozbiljna infekcija je bila pneumonija. Stopa pojave ozbiljnih infekcija je ostala stabilna tokom dugoročnog izlaganja leku.

Oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu)

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, učestalost pojave oportunističkih infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg bila je 0,5% u poređenju sa 0,3% u grupi koja je primala placebo. U metotreksat (MTX)-kontrolisanim studijama, nisu zabeleženi slučajevi pojave oportunističkih infekcija tokom 12/14 nedelja u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u monoterapiji, a učestalost u grupi koja je primala metotreksat je bila 0,2%. Ukupna dugoročna stopa pojave oportunističkih infekcija u grupi koja je primala

upadacitinib u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih studija faze 3 iznosila je 0,6 događaja na 100 pacijent-godina.

Dugoročna stopa herpes zostera kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u svih pet kliničkih studija faze 3 iznosila je 3,7 događaja na 100 pacijent-godina. U većini slučajeva herpes zoster je zahvatao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Povećane vrednosti transaminaza jetre

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, povećane vrednosti alanin-transaminaze (ALT) $\geq 3 \times \text{ULN}$ (engl. *upper limit of normal*, gornje granične vrednosti) pri najmanje jednom merenju uočene su kod 2,1% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 1,5% pacijenata u grupi koja je primala placebo, a povećane vrednosti aspartat-transaminaze (AST) $\geq 3 \times \text{ULN}$ uočene su kod 1,5% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 0,7% pacijenata u grupi koja je primala placebo. Od 22 slučaja povećanih vrednosti transaminaza jetre najveći broj slučajeva je bio asimptomatski i prolazan.

U metotreksat (MTX)-kontrolisanim studijama, tokom 12/14 nedelja, povećane vrednosti ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ pri najmanje jednom merenju uočene su kod 0,8% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 1,9% pacijenata u grupi koja je primala metotreksat, a povećane vrednosti AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ pri najmanje jednom merenju uočene su kod 0,4% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 0,9% pacijenata u grupi koja je primala metotreksat.

Obrazac i učestalost povećanja vrednosti ALT/AST tokom vremena su ostali stabilni, uključujući dugoročne produžetke studija.

Povećana koncentracija lipida

Terapija upadacitinibom u dozi od 15 mg bila je povezana sa povećanjima lipidnih parametara uključujući ukupni holesterol, trigliceride, LDL holesterol i HDL holesterol. Nisu zabeležene promene u LDL/HDL odnosu. Povećane koncentracije su zabeležene nakon 2 do 4 nedelje terapije i ostali su stabilni pri dugoročnoj terapiji. Među ispitanicima u kontrolisanim studijama kod kojih su početne koncentracije bile u okviru referentnih vrednosti, povećanje koncentracije izvan referentnih vrednosti pri najmanje jednom merenju primećen je kod sledećih frekvencija pacijenata tokom 12/14 nedelja (uključujući pacijente koji su imali izolovano povećanje vrednosti):

- Ukupan holesterol $\geq 5,17$ milimol/L (200 mg/dL): 62% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 31% u grupi koja je primala placebo.
- LDL holesterol $\geq 3,36$ milimol/L (130 mg/dL): 42% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 19% u grupi koja je primala placebo.
- HDL holesterol $\geq 1,03$ milimol/L (40 mg/dL): 89% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 61% u grupi koja je primala placebo.
- Trigliceridi $\geq 2,26$ milimol/L (200 mg/dL): 25% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 15% u grupi koja je primala placebo.

Kreatin-fosfokinaza

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, tokom 12/14 nedelja uočene su povećane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK). Povećanja vrednosti CPK $> 5 \times \text{ULN}$ tokom 12/14 nedelja uočena su kod 1,0% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa 0,3% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U većini slučajeva povećanja vrednosti CPK $> 5 \times \text{ULN}$ bila su prolazna i nisu zahtevala prekid terapije. Srednje vrednosti CPK porasle su za 4 nedelje, uz srednju vrednost povećanja od 60 U/L tokom 12 nedelja, nakon čega su vrednosti CPK ostale stabilno zadržane na povećanoj vrednosti, uključujući vreme pri produženoj terapiji.

Neutropenija

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama u kojima su pacijenti primali DMARD kao osnovnu terapiju, tokom 12/14 nedelja, smanjenje broja neutrofila ispod 1×10^9 ćelija/L pri najmanje jednom merenju zabeleženo je kod 1,1% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg u poređenju sa <0,1% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U kliničkim studijama, terapija je prekinuta kao odgovor na nalaz od ANC < 1×10^9 ćelija/L (videti odeljak 4.2). Srednja vrednost broja neutrofila se smanjivala tokom 4 do 8 nedelja. Smanjenje broja neutrofila je ostalo stabilno na smanjenoj vrednosti u odnosu na početnu vrednost tokom vremena, uključujući vreme pri produženoj terapiji.

Psorijazni artritis

Sveukupno, bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom koji su lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je u skladu sa bezbednosnim profilom uočenim kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Veća stopa ozbiljnih infekcija (2,6 događaja na 100 pacijent-godina uočeni su kod pacijenata lečenih upadacitinibom u kombinaciji sa terapijom MTX u poređenju sa 1,3 događaja na 100 pacijent-godina kod pacijenata koji su uzimali monoterapiju), a povećanja vrednosti transaminaza jetre (povećanja vrednosti ALT 3. stepena i višeg uočeni su kod 1,4% pacijenata lečenih upadacitinibom u kombinaciji sa terapijom MTX u poređenju sa 0,4% kod pacijenata koji su uzimali monoterapiju).

Aksijalni spondiloartritis

Sveukupno, bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa aktivnim aksijalnim spondiloartritisom koji su lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je u skladu sa bezbednosnim profilom uočenim kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Nisu utvrđene nove činjenice vezane za bezbednost primene.

Gigantocelularni arteritis

Sveukupno, bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa gigantocelularnim arteritisom koji su lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg bio je uglavnom u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom upadacitiniba.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama učestalost ozbiljnih infekcija tokom 52 nedelje iznosila je 5,7% u grupi koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg i 10,7% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija za grupu koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 2,9 događaja na 100 pacijent-godina.

Oportunističke infekcije (osim tuberkuloze)

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) tokom 52 nedelje iznosila je 1,9% u grupi koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg i 0,9% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa oportunističkih infekcija (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) za grupu koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 0,6 događaja na 100 pacijent-godina.

U placebom kontrolisanom kliničkim studijama učestalost herpes zostera tokom 52 nedelje iznosila je 5,3% u grupi koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg i 2,7% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpes zostera za grupu koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 4,1 događaja na 100 pacijent-godina.

Atopijski dermatitis

Infekcije

U placebom kontrolisanom periodu kliničkih studija, učestalost infekcija tokom 16 nedelja iznosila je 39% u grupi koja je lečena upadacitinibom u dozi od 15 mg, odnosno 43% u grupi lečenom upadacitinibom u dozi od 30 mg u poređenju sa 30% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa infekcija u grupama lečenim upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 98,5 događaja na 100 pacijent-godina, a u grupama lečenim upadacitinibom u dozi od 30 mg iznosila je 109,6 događaja na 100 pacijent-godina.

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 16 nedelja iznosila je 0,8% u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 15 mg, 0,4% u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 30 mg, odnosno 0,6% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 2,3 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 2,8 događaja na 100 pacijent-godina u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 30 mg.

Oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu)

U placebom kontrolisanom periodu kliničkih studija, sve prijavljene oportunističke infekcije (isključujući TBC i herpes zoster) bile su herpesni ekcem. Učestalost herpesnog ekcema tokom 16 nedelja iznosila je 0,7% u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 15 mg, 0,8% u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 30 mg u poređenju sa 0,4% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpesnog ekcema u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 1,6 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 1,8 događaja na 100 pacijent-godina u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 30 mg. Zabeležen je jedan slučaj kandidijaze jednjaka sa upadacitinibom u dozi od 30 mg.

Dugoročna stopa herpes zostera u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 15 mg iznosila je 3,5 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 5,2 događaja na 100 pacijent-godina u grupi lečevoj upadacitinibom u dozi od 30 mg. Herpes zoster je u većini slučajeva zahvatao samo jedan dermatom i nije bio ozbiljan.

Laboratorijska odstupanja

Povećanja vrednosti ALT i/ili povećanja vrednosti AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$) zavisna od doze, lipidni parametri, vrednosti CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) i neutropenija ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ ćelija/L) povezana sa lečenjem upadacitinibom bili su slični onima uočenim u kliničkim studijama reumatoloških bolesti.

Uočena su mala povećanja LDL-holesterola nakon 16. nedelje u studijama atopijskog dermatitisa. U 52. nedelji srednja vrednost povećanja LDL-holesterola u odnosu na početnu vrednost iznosila je 0,41 milimol/L za upadacitinib 15 mg i 0,56 milimol/L za upadacitinib 30 mg.

Ulcerozni kolitis

Sveukupno, bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom generalno je bio u skladu s onim uočenim kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Veća stopa herpes zostera uočena je u periodu induktionog lečenja od 16 nedelja u poređenju sa 8 nedelja.

Infekcije

U placebom kontrolisanim studijama indukcije, učestalost infekcije tokom 8 nedelja u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg iznosila je 20,7% u poređenju sa 17,5% u grupi koja je primala placebo. U placebom kontrolisanoj studiji održavanja, učestalost infekcije tokom 52 nedelje u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 40,4%, odnosno 44,2% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju sa 38,8% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa infekcija za upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 64,5 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 77,8 događaja na 100 pacijent-godina za upadacitinib u dozi od 30 mg.

U placebom kontrolisanim studijama indukcije, učestalost ozbiljne infekcije tokom 8 nedelja iznosila je 1,3% kako u grupi koja je primala upadacitinib od 45 mg, tako i u grupi koja je primala placebo. Nisu uočene dodatne ozbiljne infekcije tokom 8-nedeljnog produženog lečenja upadacitinibom u dozi od 45 mg. U placebom kontrolisanoj studiji održavanja, učestalost ozbiljne infekcije tokom 52 nedelje u grupi koja je

primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 3,6%, odnosno 3,2% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju sa 3,3% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 3,0 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 4,6 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg. Najčešće prijavljivana ozbiljna infekcija u fazi indukcije i održavanja bila je COVID-19 pneumonija.

Oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu)

U placebom kontrolisanim studijama indukcije tokom 8 nedelja, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg iznosila je 0,4%, odnosno 0,3% u grupi koja je primala placebo. Nisu uočene dodatne oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) tokom 8-nedeljnog produženog lečenja upadacitinibom od 45 mg. U placebom kontrolisanoj studiji održavanja tokom 52 nedelje, učestalost oportunističke infekcije (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 0,8%, odnosno 0,8% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg u poređenju sa 0,8% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa oportunističkih infekcija (isključujući tuberkulozu i herpes zoster) u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 3,0 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 0,6 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg.

U placebom kontrolisanim studijama indukcije tokom 8 nedelja, učestalost herpes zostera u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg iznosila je 0,6%, odnosno 0% u grupi koja je primala placebo. Učestalost herpes zostera bila je 3,9% tokom 16-nedeljnog lečenja upadacitinibom u dozi od 45 mg. U placebo kontrolisanoj studiji održavanja tokom 52 nedelje, učestalost herpes zostera u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 4,8%, odnosno 5,6% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg, u poređenju sa 0% u grupi koja je primala placebo. Dugoročna stopa herpes zostera u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 4,5 događaja na 100 pacijent-godina, odnosno 7,2 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg.

Gastrointestinalne perforacije

U placebom kontrolisanom periodu održavanja, gastrointestinalna perforacija zabeležena je kod 1 pacijenta lečenog placebom (1,5 na 100 pacijent-godina) i nije prijavljena ni kod jednog pacijenta lečenog upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg. U dugotrajnom produžetku ispitivanja, 1 pacijent lečen upadacitinibom u dozi od 15 mg (0,1 na 100 pacijent-godina) i 1 pacijent lečen upadacitinibom u dozi od 30 mg (<0,1 na 100 pacijent-godina) prijavili su događaje.

Laboratorijska odstupanja

U kliničkim ispitivanjima indukcije i održavanja, laboratorijske promene povećanja ALT i/ili povećanja AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), vrednosti CPK ($> 5 \times \text{ULN}$) i neutropenije ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ ćelija/L) povezane sa lečenjem upadacitinibom generalno su bile slične onima koje su uočene u kliničkim ispitivanjima reumatološke bolesti i atopijskog dermatitisa. Uočene su dozno-zavisne promene ovih laboratorijskih parametara koje su povezane sa lečenjem upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg.

U placebom kontrolisanim studijama indukcije u trajanju do 8 nedelja, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ ćelija/L u najmanje jednom merenju dogodilo se kod 2,0% pacijenata koji su primili upadacitinib u dozi od 45 mg, odnosno 0,8% pacijenata u grupama koje su primile placebo. U placebom kontrolisanoj studiji održavanja u trajanju do 52 nedelje, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ ćelija/L u najmanje jednom merenju dogodilo se kod 1,6% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg, 1,2% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg, odnosno 0,8% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U kliničkim studijama, lečenje je prekinuto kao odgovor na $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ ćelija/L (videti odeljak 4.2). Tokom lečenja upadacitinibom nisu uočene značajne promene srednje vrednosti broja limfocita.

Povećani parametri lipida uočeni su nakon 8 nedelja lečenja upadacitinibom u dozi od 45 mg i generalno su ostali stabilni uz dugotrajno lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg. Među pacijentima u placebom kontrolisanim ispitivanjima indukcije kod kojih su početne koncentracije bile u okviru referentnih vrednosti,

povećanje koncentracije izvan referentnih vrednosti pri najmanje jednom merenju primećen je kod sledećih frekvencija pacijenata tokom 8 nedelja (uključujući pacijente koji su imali izolovano povećanje vrednosti):

- Ukupan holesterol $\geq 5,17$ milimol/L (200 mg/dL): 49% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg u poređenju sa 11% u grupi koja je primala placebo
- LDL-holesterol $\geq 3,36$ milimol/L (130 mg/dL): 27% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg u poređenju sa 9% u grupi koja je primala placebo
- HDL-holesterol $\geq 1,03$ milimol/L (40 mg/dL): 79% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg u poređenju sa 36% u grupi koja je primala placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ milimol/L (200 mg/dL): 6% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 45 mg u poređenju sa 4% u grupi koja je primala placebo

Crohn-ova bolest

Sveukupno, bezbednosni profil uočen kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću koji su lečeni upadacitinibom bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom upadacitiniba.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontrolisanim studijama indukcionog lečenja, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 12 nedelja iznosila je 1,9% u grupi lečenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg, a 1,7% u grupi koja je primala placebo. U placebom kontrolisanoj studiji terapije održavanja, učestalost ozbiljnih infekcija tokom 52 nedelje iznosila je 3,2% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg, odnosno 5,7% u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg, u poređenju sa 4,5% u grupi koja je primala placebo. Kod pacijenata koji su odgovorili na indukciono lečenje upadacitinibom u dozi od 45 mg, dugoročna stopa ozbiljnih infekcija u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg iznosila je 5,1 događaja na 100 pacijent-godina odnosno 7,3 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg. Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije u studijama indukcionog lečenja i terapije održavanja bile su gastrointestinalne infekcije.

Gastrointestinalne perforacije

Tokom placebom kontrolisanog perioda u indukcionim kliničkim studijama faze 3, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 1 pacijenta (0,1%) lečenog upadacitinibom u dozi od 45 mg i nije prijavljena ni kod jednog pacijenta koji su primali placebo tokom 12 nedelja. Kod svih pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (n=938) tokom indukcionih studija, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 4 pacijenta (0,4%).

U dugoročnom placebom kontrolisanom periodu, gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 1 pacijenta koji je primao placebo (0,7 na 100 pacijent-godina), kod 1 pacijenta koji je primao upadacitinib u dozi od 15 mg (0,4 na 100 pacijent-godina) i kod 1 pacijenta koji je primao upadacitinib u dozi od 30 mg (0,4 na 100 pacijent-godina). Kod svih pacijenata lečenih upadacitinibom za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue*) u dozi od 30 mg (n=336), gastrointestinalna perforacija prijavljena je kod 3 pacijenta (0,8 na 100 pacijent-godina) tokom dugotrajnog lečenja.

Laboratorijska odstupanja

U kliničkim ispitivanjima indukcionog lečenja i terapije održavanja, promene laboratorijskih vrednosti povezane sa lečenjem upadacitinibom, odnosno povećanje vrednosti ALT i/ili povećanje AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), vrednosti CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), neutropenija ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ ćelija/L) i parametara lipida, uglavnom su bile slične onima u kliničkim ispitivanjima kod reumatološke bolesti, atopijskog dermatitisa i ulceroznog kolitisa. Uočene su dozno-zavisne promene ovih laboratorijskih parametara koje su povezane sa lečenjem upadacitinibom od 15 mg i 30 mg.

U placebom kontrolisanim studijama indukcionog lečenja u trajanju do 12 nedelja, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ ćelija/L u najmanje jednom merenju zabeleženo je kod 2,2% pacijenata u grupi lečenoj

upadacitinibom u dozi od 45 mg i 2,0% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U placebo kontrolisanom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 nedelje, smanjenje broja limfocita ispod $0,5 \times 10^9$ ćelija/L u najmanje jednom merenju zabeleženo je kod 4,6% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg, odnosno kod 5,2% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg i kod 1,8% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima lečenje je prekinuto kada je zabeležena vrednost ALC $< 0,5 \times 10^9$ ćelija/L (videti odeljak 4.2). Za vreme lečenja upadacitinibom nisu uočene značajne promene srednje vrednosti broja limfocita tokom vremena.

U placebo kontrolisanim studijama indukcionog lečenja u trajanju do 12 nedelja, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dL u najmanje jednom merenju zabeleženo je kod 2,7% pacijenata u grupi lečenoj upadacitinibom u dozi od 45 mg i 1,4% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U placebo kontrolisanom ispitivanju terapije održavanja u trajanju do 52 nedelje, smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 8 g/dL u najmanje jednom merenju zabeleženo je kod 1,4% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg, odnosno kod 4,4% pacijenata u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg i kod 2,8% pacijenata u grupi koja je primala placebo. U kliničkim ispitivanjima lečenje je prekinuto kada je zabeležena vrednost Hb < 8 g/dL (videti odeljak 4.2). Za vreme lečenja upadacitinibom nisu uočene značajne promene srednje vrednosti koncentracije hemoglobina tokom vremena.

Starije osobe

Na osnovu ograničenih podataka kod pacijenata životnog doba 65 godina i starijih sa atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću, zabeležena je veća stopa ukupnih neželjenih reakcija sa upadacitinibom u dozi od 30 mg u odnosu na dozu od 15 mg (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ukupno 541 adolescent sa atopijskim dermatitisom uzrasta od 12 do 17 godina je lečen u globalnim ispitivanjima faze 3 (n=343) i u dodatnim podispitivanjima kod adolescenata (n=198), od kojih je 264 primalo dozu od 15 mg, a 265 je primalo dozu od 30 mg. Bezbednosni profil za upadacitinib u dozi od 15 mg i 30 mg kod adolescenata bio je sličan onom kod odraslih osoba. Kod dugotrajne izloženosti, neželjena reakcija kožnih papiloma je zabeležena kod 3,4 % adolescenata sa atopijskim dermatitisom u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg, odnosno kod 6,8 % adolescenata sa atopijskim dermatitisom u grupi koja je primala upadacitinib u dozi od 30 mg.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama upadacitinib je bio primenjivan do doza ekvivalentnih dnevnom PIK do 60 mg produženog oslobađanja jednom dnevno. Neželjene reakcije bile su uporedive sa onim uočenim pri manjim dozama i nisu zabeležene specifične toksičnosti. Približno 90% upadacitiniba se iz sistemske cirkulacije eliminiše u roku od 24 sata nakon primene doze (u rasponu doza evaluiranih u sklopu kliničkih studija). U slučaju predoziranja, preporučuje se da se pacijent prati na znake i simptome neželjenih reakcija. Pacijenti koji razviju neželjene reakcije treba da dobiju odgovarajuću terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; inhibitori Janus kinaze (JAK)

ATC šifra: L04AF03

Mehanizam dejstva

Upadacitinib je selektivni i reverzibilni inhibitor Janus kinaze (JAK). Janus kinaze (JAK) su intracelularni enzimi koji prenose citokinske signale ili signale faktora rasta uključene u širok spektar ćelijskih procesa uključujući zapaljenjski odgovor, hematopoezu i imunski nadzor. JAK familija enzima sadrži četiri člana, JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2 koji funkcionišu u parovima kako bi izvršili fosforilaciju i aktivirali sprovodnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *signal transducers and activators of transcription*, STATs). Ova fosforilacija, zauzvrat, moduliše ekspresije gena i ćelijske funkcije. JAK1 je važan za inflamatorne citokinske signale, dok je JAK2 važan za sazrevanje crvenih krvnih ćelija i JAK3 signali igraju važnu ulogu u imunskom nadzoru i funkciji limfocita.

U testovima na humanim ćelijama, upadacitinib prvenstveno inhibira JAK1 ili JAK1/3 signalni put sa funkcionalnom selektivnošću na citokinske receptore koji prenose signale preko JAK2 parova. Atopijski dermatitis pokreću proinflamatorni citokini (uključujući IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 i IFN-gama) koji prenose signale putem JAK1. Inhibicija JAK1 upadacitinibom smanjuje signalizaciju mnogih medijatora koji pokreću znake i simptome atopijskog dermatitisa, kao što su ekcematozne kožne lezije i pruritus. Proinflamatorni citokini (prvenstveno IL-6, IL-7, IL-15 i IFN γ) sprovode signale putem JAK1 i uključeni su u patologiju zapaljenjskih bolesti creva. Inhibicija JAK1 upadacitinibom moduliše signalizaciju citokina zavisnih od JAK koji su osnova zapaljenjskog opterećenja i znakova i simptoma zapaljenjskih bolesti creva.

Farmakodinamsko dejstvo

Inhibicija fosforilacije STAT3 indukovane posredstvom IL-6 i STAT5 indukovane posredstvom IL-7

Kod zdravih dobrovoljaca, primena upadacitiniba (formulacija sa trenutnim oslobađanjem) dovela je do dozno-zavisne i od koncentracije zavisne inhibicije fosforilacije STAT3 indukovane posredstvom IL-6 (JAK1/JAK2) i fosforilacije STAT5 indukovane posredstvom IL-7 (JAK1/JAK3) u punoj krvi. Maksimalna inhibicija je zabeležena 1 sat nakon doziranja i vratila se na približno početne vrednosti do kraja doznog intervala.

Limfociti

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, terapija upadacitinibom je povezana sa malim, prolaznim povećanjem srednje vrednosti ALC od vrednosti na početku primene do 36. nedelje, koja se postepeno vratila na iste ili vrednosti bliske početnim sa kontinuiranom terapijom.

hsCRP

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, terapija upadacitinibom je povezana sa smanjenjem srednjih vrednosti hsCRP u odnosu na početne vrednosti već u 1. nedelji, koje su održavane sa kontinuiranom terapijom.

Ispitivanje vakcina

Uticaj upadacitiniba na humoralni odgovor nakon primene rekombinantne adjuvantne glikoprotein E vakcine protiv herpes zoster virusa procenjen je kod 93 pacijenta sa reumatoidnim artritismom pod stabilnom terapijom upadacitinibom u dozi od 15 mg. 98% pacijenata je istovremeno primalo metotreksat. 49% pacijenata je bilo na oralnim kortikosteroidima na početku ispitivanja. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definisanim kao $\geq$ četverostruko povećanje nivoa titra koncentracije anti-glikoproteina E u 16. nedelji (4 nedelje nakon vakcinacije 2. dozom) u odnosu na vrednosti pre primene vakcine. Vakcinacija pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg dala je zadovoljavajući humoralni odgovor kod 79/90 (88% [95% interval pouzdanosti: 81,0; 94,5]) pacijenata u 16. nedelji.

Uticaj upadacitiniba na humoralni odgovor nakon primene inaktivisane konjugovane polisaharidne pneumokokne vakcine (13-valentna, adsorbovana) procenjen je kod 111 pacijenata sa reumatoidnim artritismom pod stabilnom terapijom upadacitinibom u dozi od 15 mg (n = 87) ili 30 mg (n = 24). 97% pacijenata (n = 108) je istovremeno primalo metotreksat. Primarni parametar praćenja je bio udeo pacijenata sa zadovoljavajućim humoralnim odgovorom definisanim kao $\geq$ dvostruko povećanje koncentracije antitela u odnosu na početne vrednosti do 4. nedelje na najmanje 6 od 12 pneumokoknih antigena (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F). Rezultati u 4. nedelji pokazali su zadovoljavajući humoralni odgovor kod 67,5% (95% interval pouzdanosti: 57,4; 77,5) pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 56,5% (95% interval pouzdanosti: 36,3; 76,8) pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 30 mg.

Klinička efikasnost i bezbednost

Reumatoidni artritis

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg jednom dnevno je procenjivana u pet randomizovanih, dvostruko slepih, multicentričnih studija faze 3 kod pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, koji su ispunjavali ACR/EULAR kriterijume klasifikacije iz 2010. godine (videti Tabelu 4). Pacijenti uzrasta od 18 godina i stariji su bili kvalifikovani za učešće. Prisustvo od najmanje 6 osetljivih i 6 otečenih zglobova i dokazi sistemskog zapaljenja na osnovu povećanog hsCRP su bili zahtevani na početku. Četiri studije su uključivale dugoročna produženja do 5 godina, a jedna studija (SELECT-COMPARE) je uključivala dugoročno produženje do 10 godina.

Primarna analiza za svaku od ovih studija je uključila sve randomizovane ispitanike koji su primili najmanje 1 dozu upadacitiniba ili placebo, a pripisivanje odsustva odgovora korišćeno je za kategorijske parametre praćenja.

U svim studijama faze 3, efikasnost zabeležena sa upadacitinibom u dozi od 15 mg jednom dnevno bila je slična sa zabeleženom efikasnošću sa upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno.

Tabela 4. Sažetak kliničkih ispitivanja

Ime studije	Populacija (n)	Terapijske grupe	Ključni parametri praćenja
SELECT-EARLY	Pacijenti prethodno nelečeni metotreksatom (MTX) ^a (947)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Primarni parametar praćenja: klinička remisija (DAS28-CRP) u nedelji 24 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiografska progresija (mTSS) • Fizička funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na MTX ^b (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX	• Primarni parametar praćenja: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u nedelji 14 • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Fizička funkcija (HAQ-DI)

		Monoterapija	• SF-36 PCS • Jutarnja ukočenost
SELECT-NEXT	Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na csDMARD ^c (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija csDMARD	• Primarni parametar praćenja: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u nedelji 12 • Klinička remisija (DAS28-CRP) • ACR20 • Fizička funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT-F
SELECT-COMPARE	Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na MTX ^d (1629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Osnovna terapija MTX	• Primarni parametar praćenja: klinička remisija (DAS28-CRP) u nedelji 12 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) • ACR20 • Niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) vs adalimumab • Radiografska progresija (mTSS) • Fizička funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Niska aktivnost bolesti (CDAI) • Jutarnja ukočenost • FACIT-F
SELECT-BEYOND	Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na bDMARD ^e (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Osnovna terapija csDMARD	• Primarni parametar praćenja: niska aktivnost bolesti (DAS28-CRP) u nedelji 12 • ACR20 • Fizička funkcija (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Skraćenice: ACR20 (ili 50) = poboljšanje $\geq 20\%$ (ili $\geq 50\%$) prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju; bDMARD = biološki antireumatski lek koji modifikuje tok bolesti, CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = (engl. *Disease Activity Score 28*) skor aktivnosti bolesti od 28 zglobova, mTSS = (engl. *modified Total Sharp Score*) modifikovani ukupni Sharp skor, csDMARD = konvencionalni sintetski antireumatski lek koji modifikuje tok bolesti, HAQ-DI = (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*) upitnik o proceni zdravlja - pokazatelj invaliditeta, SF-36 PCS = (engl. *Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary*) kratki (36 pitanja) upitnik o zdravstvenom stanju (SF-36) sa osvrtom na telesne komponente, CDAI = (engl. *Clinical Disease Activity Index*) indeks aktivnosti kliničke bolesti, FACIT-F = (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*) indeks funkcionalne procene terapije hronične bolesti – zamor, MTX = metotreksat, n = broj randomizovanih pacijenata

^a Pacijenti prethodno nelečeni metotreksatom ili koji su primili ne više od 3 nedeljne doze metotreksata

^b Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na metotreksat

^c Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na csDMARD; pacijenti prethodno lečeni najviše jednim bDMARD su bili kvalifikovani (do 20% ukupnog broja pacijenata) ukoliko su bili ili ograničeno izloženi (<3 meseca) ili su morali da prekinu terapiju bDMARD usled pojave intolerancije

^d Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na MTX; pacijenti prethodno lečeni najviše jednim bDMARD (izuzev adalimumaba) su bili kvalifikovani (do 20% ukupnog broja pacijenata) ukoliko su bili ili ograničeno

izloženi (<3 meseca) ili su morali da prekinu terapiju bDMARD usled pojave intolerancije
e Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom ili intolerancijom na najmanje jedan bDMARD

Klinički odgovor

Remisija i niska aktivnost bolesti

U studijama, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je nisku aktivnost bolesti (DAS28-CRP $\leq 3,2$) i kliničku remisiju (DAS28-CRP $< 2,6$) u poređenju sa placebom, metotreksatom ili adalimumabom (Tabela 5). U poređenju sa adalimumabom, značajno veće stope niske aktivnosti bolesti postignute su u 12. nedelji u studiji SELECT-COMPARE. Ukupno, stope niske aktivnosti bolesti i stope kliničke remisije bile su konzistentne u svim populacijama pacijenata sa ili bez metotreksata. Nakon 3 godine, u ispitivanju SELECT-COMPARE 297/651 (45,6%) pacijenata je nastavilo prvobitno randomizovano lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg i 111/327 (33,9%) pacijenata je nastavilo prvobitno randomizovano lečenje adalimumabom, a u ispitivanju SELECT-EARLY 216/317 (68,1%) pacijenata je nastavilo prvobitno randomizovano lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg i 149/315 (47,3%) pacijenata je nastavilo prvobitno randomizovano lečenje monoterapijom MTX. Među pacijentima koji su nastavili prvobitno dodeljeno lečenje, niska aktivnost bolesti i klinička remisija su se održali tokom 3 godine.

ACR odgovor

U svim studijama, više pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postiglo je ACR20, ACR50 i ACR70 odgovore u 12. nedelji u poređenju sa placebom, metotreksatom ili adalimumabom (Tabela 5). Vreme do pojave efikasnosti bilo je brzo u parametrima praćenja sa boljim odgovorima u nedelji 1 za ACR20. Stope trajnih odgovora su uočene (sa ili bez metotreksata) za ACR20/50/70 odgovore koji su se održali najmanje 3 godine kod pacijenata koji su nastavili prvobitno dodeljeno lečenje.

Terapija upadacitinibom u dozi od 15 mg, primenjenim samostalno ili u kombinaciji sa csDMARD, dovela je do poboljšanja individualnih ACR komponenti, uključujući broj osetljivih i oteklih zglobova, globalne procene pacijenata i lekara, HAQ-DI, procenu bola i hsCRP.

Tabela 5. Odgovor i remisija

Studija	SELECT EARLY MTX- prethodno nelečeni		SELECT MONO sa neodgovarajućim odgovorom na MTX		SELECT NEXT sa neodgovara- jućim odgovorom na csDMARD		SELECT COMPARE sa neodgovarajućim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND sa neodgovaraj- ućim odgovorom na bDMARD	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	P B O	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
Nedelja											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% pacijenata)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% pacijenata)											
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 (% pacijenata)											
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 (% pacijenata)											
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 (% pacijenata)											
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 (% pacijenata)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ⁱ	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

Skraćenice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za ≥20% (ili ≥50% ili ≥70%) prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju; ADA = adalimumab; CDAI = (engl. *Clinical Disease Activity Index*) indeks aktivnosti kliničke bolesti; CR = klinička remisija; CRP = C-reaktivni protein, DAS28 = (engl. *Disease Activity Score 28*) skor aktivnosti bolesti od 28 zglobova; LDA = niska aktivnost bolesti; 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 višestruko kontrolisan p≤0,001 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
^f višestruko kontrolisan p≤0,01 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
^g nominalan p≤0,001 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
^h nominalan p≤0,001 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na adalimumab
ⁱ nominalan p≤0,01 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na adalimumab
^j nominalan p<0,05 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na adalimumab
^k nominalan p≤0,01 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
^l nominalan p<0,05 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na MTX
 Napomena: Podaci iz nedelje 48 su dobijeni analizom *Full Analysis set* (FAS) randomizovanih grupa koristeći pripisivanje odsustva odgovora

Radiografski odgovor

Inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova je procenjena upotrebom modifikovanog ukupnog Sharp skora (mTSS) i njegovih komponenti, skora erozije i skora suženja zglobnog prostora u nedelji 24/26 i u nedelji 48 u studijama SELECT-EARLY i SELECT-COMPARE.

Terapija upadacitinibom u dozi od 15 mg dovela je do značajno veće inhibicije progresije strukturnog oštećenja zgloba u poređenju sa placebom u kombinaciji sa metotreksatom u studiji SELECT-COMPARE i u monoterapiji u poređenju sa metotreksatom u studiji SELECT-EARLY (Tabela 6). Analize erozije i skorovi suženja zglobnog prostora bili su konzistentni sa sveukupnim skorovima. Udeo pacijenata bez radiografske progresije (promena mTSS ≤ 0) bio je značajno veći sa upadacitinibom u dozi od 15 mg u obe studije. U oba ispitivanja inhibicija progresije strukturnog oštećenja zglobova održala se tokom 96 nedelja za ispitanike koji su nastavili prvobitno dodeljeno lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg (na osnovu dostupnih rezultata kod 327 pacijenata iz SELECT-COMPARE ispitivanja i 238 pacijenata iz SELECT-EARLY ispitivanja).

Tabela 6. Radiografske promene

Studija	SELECT EARLY MTX-prethodno nelečeni		SELECT COMPARE sa neodgovarajućim odgovorom na MTX		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifikovani ukupni Sharp skor, srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost					
Nedelja 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Nedelja 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Proporcija pacijenata bez radiografske progresije^d					
Nedelja 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Nedelja 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Skracenicice: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a Svi placebo podaci u nedelji 48 dobijeni su linearnom ekstrapolacijom					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Odsustvo progresije definisano kao promena mTSS ≤ 0					
^e nominalan $p \leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX					
^f višestruko kontrolisan $p \leq 0,01$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX					
^g višestruko kontrolisan $p \leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX					

Odgovor telesne funkcije i ishodi vezani za zdravlje

Terapija upadacitinibom u dozi od 15 mg, primenjenim samostalno ili u kombinaciji sa csDMARD, dovela je do značajno većeg poboljšanja fizičke funkcije u poređenju sa svim komparatorima, kao što je izmereno u HAQ-DI (videti Tabelu 7). Poboljšanje HAQ-DI se održalo tokom 3 godine kod pacijenata koji su nastavili prvobitno dodeljeno lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg na osnovu dostupnih rezultata iz studija SELECT-COMPARE i SELECT-EARLY.

Tabela 7. Srednja vrednost promene HAQ-DI^{a,b} u odnosu na početnu vrednost

Studija	SELECT EARLY MTX- prethodno nelečeni		SELECT MONO sa neodgovaraju- ćim odgovorom na MTX		SELECT NEXT sa neodgovara- jućim odgovorom na csDMARD		SELECT COMPARE sa neodgovarajućim odgovorom na MTX			SELECT BEYOND sa neodgovaraju- ćim odgovorom na BIO	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PB O	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	22 0	216	648	644	324	165	163
Početni skor, srednja vrednost	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Nedelja 12 ^c /14 ^d	-0,5	-0,8 ^h	-0,3	-0,7 ^g	- 0,3	-0,6 ^g	-0,3	-0,6 ^{g,i}	-0,5	-0,2	-0,4 ^g
Nedelja 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Skraćenice: ADA = adalimumab; HAQ-DI = (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*) upitnik o proceni zdravlja - pokazatelj invaliditeta; MTX = metotreksat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib
^a Prikazani podaci predstavljaju srednju vrednost
^b Upitnik o proceni zdravlja - pokazatelj invaliditeta: 0=najbolje, 3=najgore; 20 pitanja; 8 kategorija: odevanje i doterivanje, ustajanje, jelo, hodanje, higijena, dosezanje, stisak i aktivnosti.
^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^d SELECT-MONOTHERAPY
^e SELECT-EARLY
^f SELECT-COMPARE
^g višestruko kontrolisan $p \leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
^h nominalan $p \leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo ili MTX
ⁱ nominalan $p \leq 0,01$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na adalimumab

U studijama SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT i SELECT-COMPARE terapija upadacitinibom u dozi od 15 mg dovela je do značajno većeg poboljšanja u srednjoj vrednosti trajanja jutarnje ukočenosti zglobova u poređenju sa placebo ili metotreksatom.

U kliničkim studijama, ispitanici lečeni upadacitinibom prijavili su značajna poboljšanja u kvalitetu života prijavljenom od strane ispitanika, što je izmereno kratkim (36 pitanja) upitnikom o zdravstvenom stanju (SF-36) sa osvrtnom na telesne komponente u poređenju sa placebo ili metotreksatom. Štaviše, ispitanici lečeni upadacitinibom su prijavili značajna poboljšanja za zamor, što je izmereno indeksom funkcionalne procene terapije hronične bolesti – zamor (FACIT-F) u poređenju sa placebo.

Psorijazni artritis

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg jednom dnevno je procenjivana u dva randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, sprovedena kod pacijenata uzrasta od 18 godina i starijih sa umerenim do teškim oblikom aktivnog psorijaznog artritisa. Svi pacijenti su imali aktivni psorijazni artritis najmanje 6 meseci na osnovu Klasifikacionih kriterijuma za psorijazni artritis (engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), najmanje 3 bolna zglobova i najmanje 3 otečena zglobova, i aktivnu plak psorijazu ili istoriju plak psorijaze. Za oba ispitivanja primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata koji su postigli ACR20 odgovor u nedelji 12.

SELECT-PsA 1 ispitivanje je trajalo 24 nedelje i sprovedeno je kod 1705 pacijenata koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor na najmanje jedan nebiološki DMARD ili ga nisu podnosili. Na početku ispitivanja 1393 (82%) pacijenta su bila istovremeno bar na jednom nebiološkom DMARD-u; 1084 (64%) pacijenata su istovremeno primali samo MTX; a 311 (18%) pacijenata bilo je na monoterapiji. Pacijenti su primali upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jednom dnevno, adalimumab ili placebo. U nedelji 24, svi pacijenti koji su randomizacijom primali placebo prebačeni su da primaju upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jednom dnevno, svaki od njih slepo. SELECT-PsA 1 imao je dugoročno produženje u trajanju do 5 godina.

SELECT-PsA 2 ispitivanje je trajalo 24 nedelje i sprovedeno je kod 642 pacijenta koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor na najmanje jedan biološki DMARD ili ga nisu podnosili. Na početku ispitivanja 296 (46%) pacijenata bilo je istovremeno bar na jednom nebiološkom DMARD-u; 222 (35%) pacijenta istovremeno su primali samo MTX; a 345 (54%) pacijenata bilo je na monoterapiji. Pacijenti su primali upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jednom dnevno ili placebo. U nedelji 24, svi pacijenti koji su randomizacijom primali placebo prebačeni su da primaju upadacitinib u dozi od 15 mg ili 30 mg jednom dnevno, svaki od njih slepo. SELECT-PsA 2 imao je dugoročno produženje u trajanju do 3 godine.

Klinički odgovor

U oba ispitivanja statistički značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ACR20 odgovor u odnosu na placebo u nedelji 12 (Tabela 8). Početak efikasnosti je bio brz u pogledu svih posmatranih mera, uz veće odgovore primećene već od druge nedelje za ACR20.

Lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih komponenti ACR odgovora, uključujući broj osetljivih/bolnih i otečenih zglobova, opštu procenu od strane pacijenta i lekara, HAQ-DI rezultat, procenu bola i vrednost hsCRP u poređenju sa placebom.

U ispitivanju SELECT-PsA 1, upadacitinib u dozi od 15 mg postigao je neinferiornost u poređenju sa adalimumabom u udelu pacijenata koji su postigli ACR20 odgovor u nedelji 12; međutim, superiornost nad adalimumabom nije se mogla dokazati.

U oba ispitivanja zapaženi su dosledni odgovori u monoterapiji ili u kombinaciji sa metotreksatom za primarne i ključne sekundarne parametre praćenja.

Dokazana je efikasnost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procenjene podgrupe, uključujući početni indeks telesne mase, početni hsCRP i broj prethodnih nebioloških DMARD (≤ 1 ili > 1).

Tabela 8. Klinički odgovor u ispitivanjima SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2

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

ACR50, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)					
Nedelja 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Nedelja 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Nedelja 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)					
Nedelja 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Nedelja 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Nedelja 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)					
Nedelja 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Nedelja 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Nedelja 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Povlačenje entezitisa (LEI=0), % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^a					
Nedelja 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Nedelja 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Nedelja 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Povlačenje daktilitisa (LDI=0), % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^b					
Nedelja 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Nedelja 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Nedelja 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^c					
Nedelja 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Nedelja 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Nedelja 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^c					
Nedelja 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Nedelja 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Nedelja 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Skracenicice: ACR20 (ili 50 ili 70) = poboljšanje za $\geq 20\%$ (ili $\geq 50\%$ ili $\geq 70\%$) prema kriterijima Američkog reumatološkog društva, ADA = adalimumab; bDMARD = biološki antireumatski lek koji modifikuje tok bolesti; MDA = minimalna aktivnost bolesti (engl. *minimal disease activity*); PASI75 (ili 90) = poboljšanje za $\geq 75\%$ (ili $\geq 90\%$) prema skali za ocenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (engl. *Psoriasis Area and Severity Indeks*); PBO = placebo; UPA= upadacitinib

Pacijenti koji su prekinuli randomizovano lečenje ili za koje su nedostajali podaci u nedelji procene, u analizama su navedeni kao pacijenti bez odgovora na terapiju. Za MDA, povlačenje entezitisa i povlačenje daktilitisa u nedelji 24/56, ispitanici koji su u nedelji 16 primili terapiju za ublažavanje simptoma (engl. *rescue*) u analizama su navedeni kao pacijenti bez odgovora na terapiju.

^a Kod pacijenata sa entezitisom na početku lečenja (n = 241, 270 odnosno 265 za SELECT-PsA 1 i n = 144 odnosno 133 za SELECT-PsA 2)

^b Kod pacijenata sa daktilitisom na početku lečenja (n = 126, 136 odnosno 127 za SELECT-PsA 1 i n = 64 odnosno 55 za SELECT-PsA 2)

^c Kod pacijenata sa psorijazom na $\geq 3\%$ površine tela na početku (n = 211, 214 odnosno 211 za SELECT-PsA 1 i n = 131 odnosno 130 za SELECT-PsA 2)

^d Primarni parametar praćenja

^e višestruko kontrolisan p $\leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo

^f višestruko kontrolisan p $\leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na adalimumab (test neinferiornosti)

Radiografski odgovor

U ispitivanju SELECT-PsA 1 inhibicija progresije strukturnog oštećenja procenjivala se radiografski, a izražena je promenom ukupnog rezultata u odnosu na početne vrednosti prema modifikovanom ukupnom Sharp skor (engl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) i njegovim komponentama, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora u nedelji 24.

Lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do statistički značajno veće inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova u poređenju sa placebom u nedelji 24 (Tabela 9). Rezultati za eroziju i za suženje zglobnog prostora bili su u skladu sa ukupnim rezultatima. Udeo pacijenata bez radiografske progresije (promena mTSS rezultata za $\leq 0,5$) bio je veći kod upadacitiniba u dozi od 15 mg u poređenju sa placebom u nedelji 24.

Tabela 9. Radiografske promene u ispitivanju SELECT-PsA 1

Terapijska grupa	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Ukupan rezultat prema modifikovanom Sharp skor, srednja vrednost promene od početne vrednosti (interval pouzdanosti od 95%)			
Nedelja 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Nedelja 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Udeo pacijenata bez radiografske progresije^b, % (interval pouzdanosti od 95%)			
Nedelja 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Nedelja 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Skracenicice: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib			
^a Svi podaci za placebo u nedelji 56 dobijeni su linearnom ekstrapolacijom			
^b Izostanak progresije definiše se kao promena mTSS rezultata za $\leq 0,5$			
^c višestruko kontrolisan p $\leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo			

Odgovor telesne funkcije i ishodi vezani za zdravlje

U ispitivanju SELECT-PsA 1, pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje telesne funkcije u odnosu na početne vrednosti kako je procenjeno prema HAQ-DI u Nedelji 12 (-0,42 [interval pouzdanosti od 95%: -0,47, -0,37]) u poređenju sa placebom (-0,14 [interval pouzdanosti od 95%: -0,18, -0,09]); poboljšanje kod pacijenata lečenih adalimumabom iznosilo je -0,34 (interval pouzdanosti od 95%: -0,38, -0,29). U ispitivanju SELECT-PsA 2 pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje u odnosu na početne vrednosti prema HAQ-DI u nedelji 12 (-0,30 [interval pouzdanosti od 95%: -0,37, -0,24]) u poređenju sa placebom (-0,10 [interval pouzdanosti od 95%: -0,16, -0,03]). Poboljšanje telesne funkcije održalo se do nedelje 56 u oba ispitivanja.

Kvalitet života povezan sa zdravljem se procenjivao prema upitniku SF-36v2. U oba ispitivanja pacijenti koji su primali upadacitinib u dozi od 15 mg doživeli su statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrednosti rezultata za telesnu komponentu (engl. *Physical Component Summary*) u poređenju sa placebom u nedelji 12. Poboljšanja u odnosu na početne vrednosti održala su se do nedelje 56 u oba ispitivanja.

Pacijenti koji su primali upadacitinib u dozi od 15 mg doživeli su statistički značajno poboljšanje zamora u odnosu na početne vrednosti, prema rezultatu upitnika FACIT-F, u nedelji 12 u poređenju sa placebom u oba ispitivanja. Poboljšanja u odnosu na početne vrednosti održala su se do nedelje 56 u oba ispitivanja.

Na početku je psorijazni spondilitis zabeležen kod 31% pacijenata u ispitivanju SELECT-PsA 1 i 34% pacijenata u ispitivanju SELECT-PsA 2. Pacijenti sa psorijaznim spondilitisom lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su poboljšanja u odnosu na početne vrednosti rezultata prema Bath indeksu aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) u

poređenju sa placebo u nedelji 24. Poboljšanja u odnosu na početne vrednosti održala su se do nedelje 56 u oba ispitivanja.

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg jednom dnevno procenjivane su u randomizovanom, dvostruko slepom, multicentričnom, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata uzrasta 18 godina ili starijih sa aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom. SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) bila je placebo kontrolisana studija u trajanju od 52 nedelje koje je sprovedeno kod 314 pacijenata sa aktivnim neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom kod kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor na najmanje dva nesteroidna antiinflamatorna leka (NSAIL), koji ih ne podnose ili kod kojih je primena NSAIL kontraindikovana. Pacijenti su morali da imaju objektivne znake inflamacije, na koje ukazuje povećan C-reaktivni protein (CRP) (definisan kao > gornje granične vrednosti) i/ili vidljivi sakroilitis na snimku magnetne rezonance (MR), a bez definitivnih radiografskih dokaza strukturnog oštećenja na sakroilijačnim zglobovima. Pacijentima je aktivna bolest definisana na osnovu Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis (BASDAI) ≥ 4 i ukupne procene bola u leđima od strane pacijenta ≥ 4 , prema numeričkoj skali ocenjivanja (0-10) (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) tokom poseta tokom skrininga i prilikom poseta na početku ispitivanja. Na početku ispitivanja, pacijenti su imali simptome neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa u proseku 9,1 godinu, a 29,1% pacijenata istovremeno je uzimalo csDMARD. 32,9% pacijenata nije postiglo zadovoljavajući terapijski odgovor ili nije podnosilo terapiju bDMARD. Pacijenti su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno ili placebo. U 52. nedelji svi pacijenti koji su randomizovani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja je bio udeo pacijenata kod kojih je u 14. nedelji postignut odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society* 40, ASAS40). Ispitivanje je uključivalo dugoročni produžetak u trajanju do 2 godine. Od pacijenata koji su u početku bili randomizovani na upadacitinib, 75 % (117/156) u SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) nastavilo je terapiju tokom 2 godine.

Klinički odgovor

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u 14. nedelji (Tabela 10). Numerička razlika među lečenim grupama uočena je u svim vremenskim tačkama u periodu između 2. i 14. nedelje.

Lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinačnih komponenti ASAS (globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta, ukupna procena bola u leđima, inflamacija i funkcija) i drugih mera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u 14. nedelji u poređenju sa placebom.

Dokazana je efikasnost upadacitiniba u dozi od 15 mg bez obzira na procenjene podgrupe, uključujući pol, početni indeks telesne mase, trajanje simptoma neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa, početni hsCRP, sakroilitis potvrđen MR i nezavisno od prethodne upotrebe bDMARD.

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

Terapijska grupa	placebo	upadacitinib 15 mg
N	157	156
ASAS40, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^a		
Nedelja 14	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	
Nedelja 52	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) ^d
ASAS20, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)^a		
Nedelja 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b

ASAS delimična remisija, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)		
Nedelja 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)		
Nedelja 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Promena od početnih vrednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)		
Nedelja 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS neaktivna bolest, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)		
Nedelja 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS niska aktivnost bolesti, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)		
Nedelja 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Skraćenice: ASAS20 (ili ASAS40) = poboljšanje za $\geq 20\%$ (ili $\geq 40\%$) prema kriterijumima Međunarodnog društva za ocenu spondiloartritisa; ASDAS-CRP = Ocena aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa – C-reaktivni protein; BASDAI = Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis		
^a ASAS20 (ASAS40) odgovor definiše se kao poboljšanje za $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) i apsolutno poboljšanje od početnih vrednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domena (globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta, ukupna ocena bola u leđima, funkcija i zapaljenje) i bez pogoršanja u potencijalnom preostalom domenu (definisano kao pogoršanje za $\geq 20\%$ i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definisano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40).		
^b višestruko kontrolisan $p \leq 0,001$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo		
^c višestruko kontrolisan $p \leq 0,01$ dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo		
^d Nominalna vrednost $p \leq 0,001$ za upadacitinib u odnosu na placebo, prema unapred određenoj sekvenci testiranja višestruko kontrolisanoj		
Za binarne parametre praćenja rezultati se zasnivaju na analizi u kojoj su nedostajući podaci uneti kao izostanak odgovora u kombinaciji sa višestrukim unosom. Za kontinuirane parametre praćenja rezultati se zasnivaju na srednjoj vrednosti promene od početnih vrednosti prema metodi najmanjih kvadrata, pomoću modela mešanih efekata za analizu ponovljenih merenja.		

Efikasnost je održana tokom dve godine, prema procenama parametara praćenja prikazanih u Tabeli 10.

Odgovor telesne funkcije i ishodi vezani za zdravlje

Pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje telesne funkcije u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebom prema Bath funkcionalnom indeksu ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) u 14. nedelji.

Pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno smanjenje ukupnog bola u leđima i bola u leđima tokom noći u poređenju sa placebom u 14. nedelji.

Pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja, izmereno prema ASQoL i indeksu zdravlja ASAS, u poređenju sa placebom u 14. nedelji.

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

Objektivna mera inflamacije

Znaci inflamacije su procenjeni magnetnom rezonancom (MR) i izraženi kao promena u odnosu na početni rezultat za sakroilijačne zglobove prema kanadskom konzorcijumu za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC). U 14. nedelji uočeno je značajno poboljšanje znakova inflamacije sakroilijačnih zglobova kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Poboljšanje inflamacije procenjeno magnetnom rezonancom (MR) održano je tokom 2 godine.

Ankilozirajući spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg primenjenog jednom dnevno procenjivale su se u dve randomizovane, dvostruko slepe, multicentrične, placebom kontrolisane studije sprovedene kod pacijenata uzrasta od 18 godina i starijih sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom na osnovu Bath indeksa aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 i ukupne procene bola u leđima ≥ 4 od strane pacijenta. Oba ispitivanja su imala dugoročno produženje u trajanju do 2 godine.

SELECT-AXIS 1 bilo je placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 14 nedelja koje je sprovedeno kod 187 pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom koji nisu postigli zadovoljavajući terapijski odgovor na najmanje dva nesteroidna antiinflamatorna leka (NSAIL), koji ih ne podnose ili kod kojih je kontraindikovana primena NSAIL i nisu prethodno bili izloženi biološkim DMARD. Na početku ispitivanja pacijenti su imali simptome ankilozirajućeg spondilitisa u proseku 14,4 godine, a približno 16% pacijenata istovremeno je uzimalo csDMARD. Pacijenti su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno ili placebo. U 14. nedelji svi pacijenti koji su randomizovani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata koji u 14. nedelji postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40).

SELECT-AXIS 2 (AS) bilo je placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 14 nedelja, koje je sprovedeno kod 420 pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom koji su ranije bili izloženi bDMARD (77,4% njih imalo je izostanak dejstva inhibitora TNF ili inhibitora interleukina 17 (IL-17i); 30,2% pacijenata nije podnosilo lek; 12,9% njih ranije je već bilo izloženo, ali nisu imali nedostatak efikasnosti dva bDMARD). Na početku ispitivanja pacijenti su imali simptome ankilozirajućeg spondilitisa u proseku 12,8 godina, a otprilike 31% pacijenata istovremeno je uzimalo csDMARD. Pacijenti su primali upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno ili placebo. U 14. nedelji svi pacijenti koji su randomizovani za primanje placeba prebačeni su na upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata koji u 14. nedelji postigne odgovor 40 prema Međunarodnom društvu za procenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 40, ASAS40).

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

Klinički odgovor

U oba ispitivanja značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg postigao je ASAS40 odgovor u odnosu na placebo u 14. nedelji (Tabela 11). Numerička razlika između lečenih grupa uočena je od 2. nedelje za ispitivanje SELECT-AXIS 1 i od 4. nedelje za ispitivanje SELECT-AXIS 2 (AS) za ASAS40.

Lečenje upadacitinibom u dozi od 15 mg dovelo je do poboljšanja pojedinih komponenata ASAS (globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta, ukupna procena bola u leđima, inflamacija i funkcija) i drugih mera aktivnosti bolesti, uključujući hsCRP, u 14. nedelji u poređenju sa placebom.

Efikasnost upadacitiniba u dozi od 15 mg je dokazana nezavisno od procenjivane podgrupe, uključujući pol, početni indeks telesne mase, trajanje simptoma AS i početni hsCRP i raniju primenu bDMARD.

Tabela 11. Klinički odgovor

Ispitivanje	SELECT-AXIS 1 Pacijenti koji nisu prethodno primali bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) Pacijenti sa neodgovarajućim odgovorom na bDMARD	
Terapijska grupa	placebo	upadacitinib 15 mg	placebo	upadacitinib 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%) ^{a,b}				
14. nedelja	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, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%) ^a				
14. nedelja	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 delimična remisija, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	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, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	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
Promena od početnih vrednosti ASDAS-CRP (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	-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, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	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, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	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, % pacijenata (interval pouzdanosti od 95%)				
14. nedelja	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 se definiše kao poboljšanje za ≥ 20% (≥ 40%) i apsolutno poboljšanje od početnih vrednosti za ≥ 1 (≥ 2) jedinicu/e (raspon 0 do 10) u ≥ 3 od 4 domena (globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta, ukupna procena bola u leđima, inflamacija i funkcija) i bez pogoršanja u potencijalno preostalom domenu (definisano kao pogoršanje za ≥ 20% i ≥ 1 jedinice za ASAS20 ili definisano kao pogoršanje za > 0 jedinica za ASAS40).

^b primarni parametar praćenja

^c višestruko kontrolisan p ≤ 0,001 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo

^d višestruko kontrolisan p ≤ 0,01 dobijen poređenjem upadacitiniba u odnosu na placebo

^e poređenje koje nije višestruko kontrolisano

^f post-hoc analiza za SELECT-AXIS 1, nije višestruko kontrolisana

Za binarne parametre praćenja rezultati 14. nedelje zasnivaju se na analizi u kojoj su nedostajući podaci uneti kao izostanak odgovora (SELECT-AXIS 1) i analizi u kojoj su nedostajući podaci uneti kao izostanak odgovora u kombinaciji sa višestrukim unosom (SELECT-AXIS 2 [AS]). Za kontinuirane parametre praćenja rezultati 14. nedelje zasnivaju se na srednjoj vrednosti promene od početnih vrednosti prema metodi najmanjih kvadrata, pomoću mešanih modela za analizu ponovljenih merenja.

U oba ispitivanja efikasnost je održana tokom 2 godine prema proceni parametara praćenja prikazanih u Tabeli 11.

Odgovor telesne funkcije i ishodi vezani za zdravlje

U oba ispitivanja pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje telesne funkcije u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebom prema Bath funkcionalnom indeksu ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) u 14. Poboljšanje indeksa BASFI održano je tokom 2 godine.

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u 14. nedelji značajno smanjenje ukupnog bola u leđima i bola u leđima tokom noći u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Smanjenje ukupnih bolova u leđima i bolova u leđima tokom noći održano je tokom 2 godine.

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su u 14. nedelji značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, kao i sveukupno poboljšanje zdravstvenog stanja izmereno prema ASQoL i indeksu zdravlja ASAS, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Poboljšanja prema ASQoL-u i indeksu zdravlja ASAS održana su tokom 2 godine.

Entezitis

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) pacijenti sa postojećim entezitisom (n=310) lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajno poboljšanje postojećeg entezitisa u 14. nedelji u odnosu na pacijente koji su primali placebo, na osnovu promena u odnosu na početne vrednosti mereno prema Maastricht oceni entezitisa kod ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES). Poboljšanje entezitisa održano je tokom 2 godine.

Spinalna mobilnost

U ispitivanju SELECT-AXIS 2 (AS) pacijenti lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg pokazali su značajna poboljšanja u pogledu spinalne mobilnosti u 14. nedelji u odnosu na pacijente koji su primali placebo, na osnovu promena u odnosu na početne vrednosti mereno prema Bath metrološkom indeksu ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI). Poboljšanja prema BASMI-u održana su tokom 2 godine.

Objektivna mera inflamacije

Znaci inflamacije procenjeni su magnetnom rezonancom (MR) i izraženi su kao promena u odnosu na početne vrednosti prema SPARCC rezultatu za kičmu. U oba ispitivanja u nedelji 14 uočeno je značajno poboljšanje znakova inflamacije u kičmi kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg u poređenju sa placebom. Poboljšanje inflamacije procenjeno magnetnom rezonancom (MR) održano je tokom 2 godine.

Gigantocelularni arteritis

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg jednom dnevno procenjivale su se u randomizovanom, dvostruko slepom, multicentričnom, placebom kontrolisanom ispitivanju faze 3 SELECT-GCA, sprovedenom kod pacijenata starosti od 50 godina i starijih sa novonastalim ili recidivirajućim gigantocelularnim arteritisom. SELECT-GCA je bilo ispitivanje u trajanju od 52 nedelje u kojem je 428 pacijenata randomizovano u odnosu 2:1:1 i primalo je jednom dnevno dozu od 15 mg upadacitiniba, 7,5 mg upadacitiniba ili placebo. Svi pacijenti su primali terapiju kortikosteroidima (prednizon ili prednizolon) kao osnovnu terapiju. Grupe koje su lečene upadacitinibom pridržavale su se unapred određenog režima postepenog smanjenja doze kortikosteroida, sa ciljem postizanja doze od 0 mg do 26. nedelje, a grupa koja je primala placebo pridržavala se unapred određenog režima postepenog smanjenja doze kortikosteroida, sa ciljem postizanja doze od 0 mg do 52. nedelje. Primarni parametar praćenja je bio udeo pacijenata koji su postigli održanu remisiju u 52. nedelji, koja se definiše kao odsutnost znakova i simptoma gigantocelularnog arteritisa od 12. do 52. nedelje i pridržavanje režima postepenog smanjenja doze kortikosteroida definisanog protokolom. Pacijenti koji su prerano prekinuli ispitivano lečenje (upadacitinibom ili placebom) ili im je nedostajala procena, klasifikovani su kao osobe koje nisu odgovorile. Ispitivanje je uključivalo produžetak u trajanju od 52 nedelje za ukupno trajanje ispitivanja do 2 godine.

Klinički odgovor

Upadacitinib u dozi od 15 mg i postepeno smanjenje doze kortikosteroida do 26. nedelje pokazali su superiornost u postizanju održane remisije bez kortikosteroida u 52. nedelji u poređenju sa placebo i postepenim smanjenjem doze kortikosteroida do 52. nedelje (Tabela 12). Rezultati za svaku komponentu održane remisije i održane potpune remisije u 52. nedelji su bili u skladu sa kompozitnim parametrima praćenja. Za održanu remisiju u 52. nedelji (primarni parametar praćenja), sličan procenat pacijenata u svakoj grupi klasifikovan je kao osobe koje nisu odgovorile zbog prevremenog prekida ispitivanog lečenja (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) ili zbog nedostatka procene (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Efekti lečenja u podgrupama (pol, starost, rasa, prethodna upotreba inhibitora interleukina-6, novonastali ili recidivirajući gigantocelularni arteritis, početna doza kortikosteroida i gigantocelularni arteritis sa reumatskom polimijalgijom ili bez nje) bili su u skladu sa rezultatima ukupne populacije u ispitivanju.

Značajno niži udeo pacijenata lečenih dozom upadacitiniba od 15 mg i kod kojih je doza kortikosteroida postepeno smanjivana do 26. nedelje imao je bar jedno pogoršanje gigantocelularnog arteritisa u poređenju sa onima koji su primali placebo i kod kojih je doza kortikosteroida postepeno smanjivana do 52 nedelje. Osim toga, rizik pogoršanja u grupi koja je lečena upadacitinibom bio je značajno manji u poređenju sa grupom koja je primala placebo izmereno vremenom do prvog pogoršanja tokom 52 nedelje (Tabela 12).

Tabela 12. Klinički odgovor u ispitivanju SELECT-GCA

Lečena grupa	PBO + postepeno smanjenje doze kortikosteroida do 52. nedelje N = 112	UPA 15 mg + postepeno smanjenje doze kortikosteroida do 26. nedelje N = 209	Razlika u lečenju (95% CI)
Održana remisija u 52. nedelji ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3; 27,8)
Održana potpuna remisija u 52. nedelji ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3; 30,2)
Potpuna remisija u 52. nedelji ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4; 40,2)
Potpuna remisija u 24. nedelji ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7; 31,9)
Vreme do prvog pogoršanja GCA-a do 52. nedelje ^d			0,57 ^{e,g} (0,399; 0,826)
Pacijenti sa jednim ili više pogoršanja GCA-a do 52. nedelje ^d	55,6%	34,3%	0,47 ^{e,h} (0,29; 0,74)

Skraćenice: ESR (engl. *erythrocyte sedimentation rate*) = brzina sedimentacije eritrocita, GCA = gigantocelularni arteritis; hsCRP = C-reaktivni protein visoke osetljivosti; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

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

^b Održana potpuna remisija definiše se kao odsutnost znakova i simptoma GCA-a od 12. do 52. nedelje, normalizacija ESR (do ≤ 30 mm/h; ako je > 30 mm/h, a povećanje se ne može pripisati GCA-u, taj se

kriterijum i dalje može ispuniti) od 12. do 52. nedelje, normalizacija hsCRP-a do < 1 mg/dL bez povećanja do ≥ 1 mg/dL (u dve uzastopne posete) od 12. do 52. nedelje i pridržavanje režima smanjenja doze kortikosteroida definisanog protokolom.

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

^d Pogoršanje GCA-a definiše se kao događaj koji predstavlja ponovnu pojavu znakova i simptoma GCA-a ili vrednost ESR > 30 mm/h (koje se može pripisati GCA-u) i zahteva povećanje doze kortikosteroida i uzima se u obzir samo ako su ispunjena sva tri sledeća kriterijuma: odsutnost ponovne pojave znakova i simptoma GCA-a, normalizacija ESR i nema povećanja doze kortikosteroida. Za ispitanike koji nemaju procenu koja ispunjava sva tri kriterijuma smatra se da imaju pogoršanje GCA-a na početku lečenja. Vreme do prvog pogoršanja GCA izračunava se od trenutka kad su ispunjena sva tri prethodna kriterijuma. Ispitanici koji su ispunili sva tri prethodna kriterijuma, ali nemaju pogoršanje GCA-a cenzurirani su pri poslednjoj proceni

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Odnos rizika

^h Odnos verovatnoće

Kumulativna doza kortikosteroida

Među ispitanicima koji su završili 52 nedelje praćenja, kumulativno izlaganje kortikosteroidima u 52. nedelji je bilo značajno manje kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i postepenim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. nedelje u poređenju sa placebom i postepenim smanjenjem doze kortikosteroida do 52. nedelje (medijana 1615 mg u odnosu na 2882 mg). Na poređenje kumulativne doze kortikosteroida između grupe koja je lečena upadacitinibom i grupe koja je primala placebo uticao je različit unapred predodređeni režim postepenog smanjenja doze steroida u grupi koja je lečena upadacitinibom i grupi koja je primala placebo.

Rezultati vezani za zdravlje

Zamor je procenjen rezultatom za zamor u Upitniku za funkcionalnu ocenu terapije za hroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue). Pacijenti koji su lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg i postepenim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. nedelje imali su značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo uz postepeno smanjenje doze kortikosteroida do 52. nedelje prema rezultatu u upitniku FACIT-Fatigue u 52. nedelji (4,0; 95% CI: 1,33; 6,76).

Kvalitet života povezan sa zdravljem procenjen je uz pomoć Upitnika zdravstvenog statusa SF-36. Pacijenti koji su lečeni upadacitinibom u dozi od 15 mg i postepenim smanjenjem doze kortikosteroida do 26. nedelje imali su značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo uz postepeno smanjenje doze kortikosteroida do 52. nedelje prema rezultatu za telesnu komponentu SF-36 upitnika u 52. nedelji (3,75; 95% CI: 1,39; 6,11).

Atopijski dermatitis

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba u dozi od 15 mg i 30 mg primenjenog jednom dnevno procenjene su u tri randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična ispitivanja faze 3 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 i AD UP), sprovedena kod ukupno 2782 pacijenta (uzrasta 12 godina i starijih). Upadacitinib je procenjen kod 542 (344 u primarnoj analizi) adolescentnih i 2240 odraslih pacijenata sa umerenim do teškim atopijskim dermatitisom (AD) koji nije odgovarajuće kontrolisan topikalnim lekovima. Na početku ispitivanja pacijenti su morali da imaju sve od navedenog: rezultat ≥ 3 prema opštoj oceni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) (vIGA-AD) u ukupnoj proceni AD (eritem,

otvrdnuće/papulacija i curenje/stvaranje kraste) na rastućoj skali težine bolesti od 0 do 4, rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) (kompozitni rezultat koji procenjuje proširenost i težinu eritema, edema/papulacije, ogrebotina i lihenifikacije na 4 različita područja tela), minimalna zahvaćenost telesne površine $\geq 10\%$ i rezultat ≥ 4 za nedeljni prosek najgoreg pruritusa prema numeričkoj skali ocenjivanja (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS).

Pacijenti su u sva tri ispitivanja primali upadacitinib jednom dnevno u dozi od 15 mg, 30 mg ili ekvivalentnu dozu placeba tokom 16 nedelja. U ispitivanju AD UP, pacijenti su takođe primali istovremeno topikalne kortikosteroide (TKS). Nakon završetka dvostruko slepog perioda, pacijenti koji su prvobitno bili randomizovani za primanje upadacitiniba nastavili su da primaju istu dozu do 260. nedelje. Pacijenti u grupi koja je primala placebo ponovo su randomizovani u odnosu 1:1 za primanje upadacitiniba u dozi od 15 mg ili 30 mg do 260. nedelje.

Početne karakteristike

U ispitivanjima monoterapije (MEASURE UP 1 i 2), 50,0% pacijenata imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umeren), a 50,0% pacijenata imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrednost EASI rezultata iznosila je 29,3, a početni nedeljni prosečni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,3. U ispitivanju sa istovremenom primenom TKS (AD UP), 47,1% pacijenata imalo je početni vIGA-AD rezultat 3 (umeren), a 52,9% pacijenata imalo je početni vIGA-AD rezultat 4 (težak). Početna srednja vrednost EASI rezultata iznosila je 29,7, a početni nedeljni prosečni NRS rezultat za najgori pruritus bio je 7,2.

Klinički odgovor

Ispitivanja monoterapije (MEASURE UP 1 I MEASURE UP 2) i ispitivanje sa istovremenom primenom TKS (AD UP)

Značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg, u poređenju sa onima koji su primali placebo, postigao je odgovor vIGA-AD 0 ili 1, EASI 75 ili poboljšanje NRS rezultata za najgori pruritus za ≥ 4 boda u 16. nedelji. Postignuta su i brza poboljšanja čišćenja kože i svraba (videti Tabelu 13).

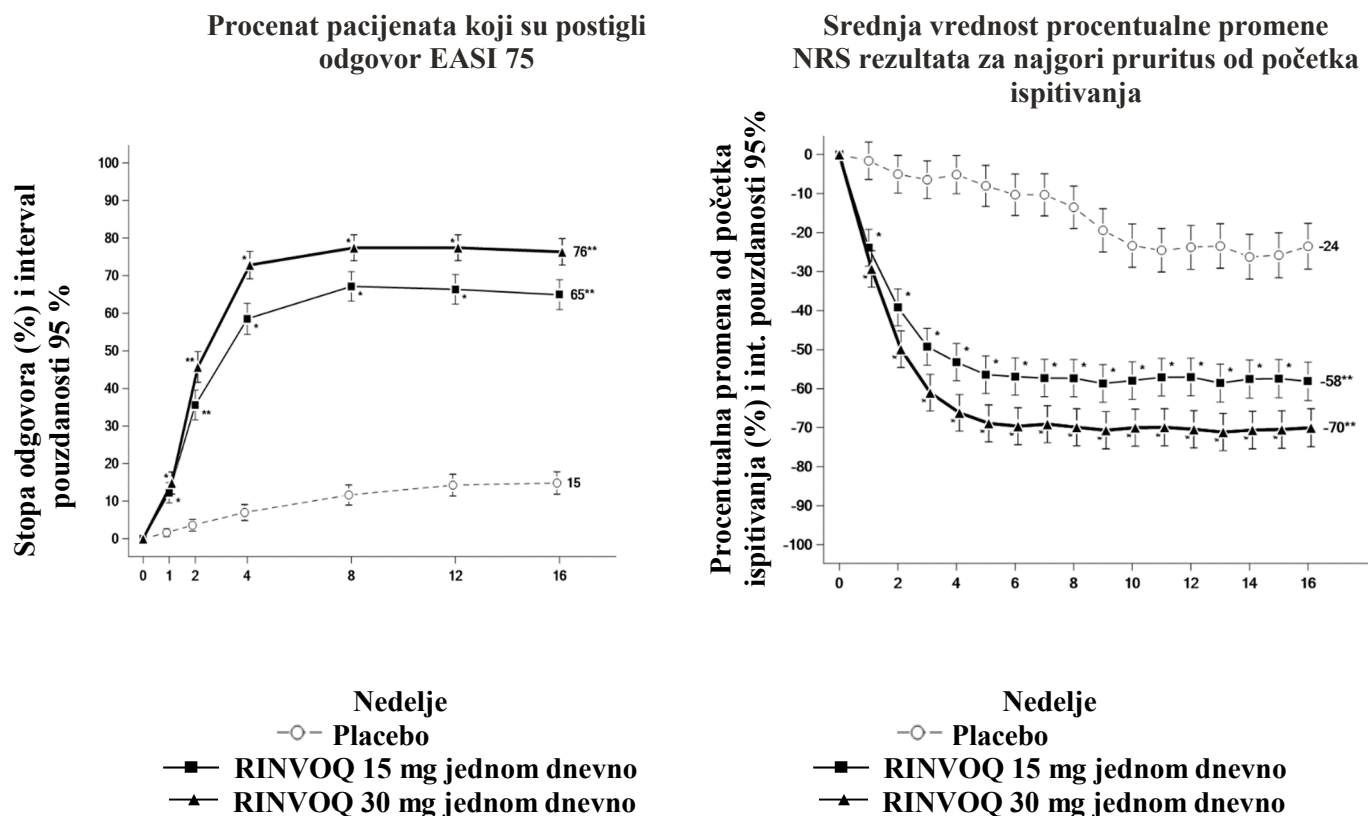
Slika 1 prikazuje procenat pacijenata koji su postigli odgovor EASI 75 i srednju vrednost procentualne promene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja do 16. nedelje za MEASURE UP 1 i 2.

Tabela 13. Rezultati efikasnosti upadacitiniba

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Terapijska grupa	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 randomizovani	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Parametri praćenja u 16. nedelji, % pacijenata sa odgovorom (interval pouzdanosti od 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (koprimarni)	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 (koprimarni)	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)

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
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)
Parametri praćenja ranog početka poboljšanja, % pacijenata sa odgovorom (interval pouzdanosti od 95%)									
EASI 75 ^a (2. nedelja)	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. nedelji) ^{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)
Skraćenice: UPA = upadacitinib (lek RINVOQ); PBO = placebo Ispitanici lečeni lekom za brzo ublažavanje simptoma (engl. <i>rescue</i>) ili za koje su nedostajali podaci, navedeni su kao pacijenti bez odgovora na terapiju. Broj i procenat ispitanika koji su zbog lečenja lekom za hitno ublažavanje simptoma navedeni kao pacijenti bez odgovora na terapiju za EASI 75 i vIGA-AD 0/1 u 16. nedelji, u grupama koje su primale placebo, upadacitinib 15 mg i upadacitinib 30 mg, bili su 132 (47,0%), odnosno 31 (11,0%), odnosno 16 (5,6%) u MEASURE UP 1, 119 (42,8%), odnosno 24 (8,7%), odnosno 16 (5,7%) u MEASURE UP 2, i 78 (25,7%), odnosno 15 (5,0%), odnosno 14 (4,7%) u AD UP. ^a Na osnovu broja randomizovanih ispitanika ^b Pacijent sa odgovorom na terapiju definisan je kao pacijent sa vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „skoro čisto“) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na skali od 0 do 4 boda ^c Rezultati prikazani u podgrupi pacijenata koji su ispunjavali uslove za procenu (pacijenti sa NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku) ^d Statistički značajno u odnosu na placebo sa p-vrednošću $< 0,001$ ^e p-vrednost $< 0,001$ u odnosu na placebo, bez višestruke kontrole ^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. Procenat pacijenata koji su postigli odgovor EASI 75 i srednja vrednost procentualne promene NRS rezultata za najgori pruritus od početka ispitivanja za MEASURE UP 1 i MEASURE UP 2



*: p -vrednost $< 0,001$ u odnosu na placebo, bez višestruke kontrole

** : statistički značajno u odnosu na placebo sa p -vrednošću $< 0,001$

Terapijski efekti u podgrupama (telesna težina, starost, pol, rasa i prethodno sistemsko lečenje imunosupresivima) bili su u skladu sa rezultatima u celokupnoj ispitivanoj populaciji.

Rezultati u 16. nedelji održali su se do 52. nedelje kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg.

Kvalitet života/ishodi koje prijavljuju pacijenti

Tabela 14. Ishodi koje prijavljuju pacijenti, rezultati za upadacitinib u 16. nedelji

Ispitivanje	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Terapijska grupa	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg

Broj ispitanika koji su randomizovani	281	281	285	278	276	282
% pacijenata sa odgovorom (interval pouzdanosti 95%)						
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 anksioznost < 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)
Skraćenice: UPA = upadacitinib (lek RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = indeks kvaliteta života kod dermatoloških oboljenja (engl. <i>Dermatology Life Quality Index</i>); HADS = bolnička skala za ocenu anksioznosti i depresije (engl. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) Ispitanici lečeni lekom za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao pacijenti bez odgovora na terapiju. Navedene granične vrednosti odgovaraju minimalnoj klinički značajnoj razlici (engl. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> , MCID) i korišćene su za određivanje odgovora. ^a Rezultati prikazani u podgrupi pacijenata koji su ispunjavali uslove za procenu (pacijenti sa ocenom $> MCID$ na početku). ^b ADerm-IS Sleep procenjuje poteškoće sa uspavlivanjem, uticaj na san i buđenje noću zbog atopijskog dermatitisa. ^c Rezultati prikazani u podgrupi pacijenata koji su ispunjavali uslove za procenu (pacijenti sa DLQI od > 1 na početku). ^d Rezultati prikazani u podgrupi pacijenata koji su ispunjavali uslove za procenu (pacijenti sa HADS rezultatom za anksioznost ≥ 8 ili HADS rezultatom za depresiju ≥ 8 na početku) ^e Statistički značajno u odnosu na placebo sa p-vrednošću $< 0,001$						

Ulcerozni kolitis

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba je procenjivana u tri multicentrična, dvostruko slepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja faze 3: u dva ponovljena ispitivanja indukcije, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) i UC-2 (U-ACCOMPLISH) i u ispitivanju održavanja UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). Osim toga, bezbednost i efikasnost upadacitiniba procenjene su u dugoročnom nastavku ispitivanja, UC-4 (U-ACTIVATE).

Aktivnost bolesti se zasnivala na prilagođenom Mayo rezultatu (engl. *adapted Mayo score*, aMS, Mayo sistem bodovanja isključujući globalnu procenu lekara), koji je u rasponu od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocenjen 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 pacijenata (473 pacijenta u ispitivanju UC-1, odnosno 515 pacijenata u ispitivanju UC-2) je bilo randomizovano za primanje upadacitiniba u dozi od 45 mg jednom dnevno ili placebo tokom 8 nedelja sa udelom raspodele lečenja 2:1 i uključeno u analizu efikasnosti. Svi uključeni pacijenti su imali umeren do težak oblik aktivnog ulceroznog kolitisa koji je definisan kao aMS od 5 do 9 sa ES od 2 ili 3 i pokazali su neuspeh prethodnog lečenja uključujući neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili netoleranciju na prethodnu konvencionalnu i/ili biološku terapiju. Prethodni neuspeh lečenja najmanje jednim biološkim lekom (prethodni biološki neuspeh) je uočen kod 52% (246/473) pacijenata u

ispitivanju UC-1, odnosno 51% (262/515) pacijenata u ispitivanju UC-2. Prethodni neuspeh lečenja konvencionalnom terapijom, ali ne i biološkim lekovima (bez prethodnog biološkog neuspeha) je uočen kod 48% (227/473) pacijenata u ispitivanju UC-1, odnosno 49% (253/515) pacijenata u ispitivanju UC-2.

Na početku UC-1 ispitivanja 39% pacijenata je primalo kortikosteroide, 1,1% pacijenata je primalo metotreksat i 68% pacijenata je primalo aminosalicilate. Na početku UC-2 ispitivanja 37% pacijenata je primalo kortikosteroide, 0,6% pacijenata je primalo metotreksat i 69% pacijenata je primalo aminosalicilate. Tokom ispitivanja nije bila dopuštena istovremena primena tiopurina. Aktivnost bolesti pacijenta je bila umerena (aMS ≥ 5 , ≤ 7) kod 61% pacijenata i teška (aMS > 7) kod 39% pacijenata u ispitivanju UC-1, odnosno umerena (aMS ≥ 5 , ≤ 7) kod 60% pacijenata i teška (aMS > 7) kod 40% pacijenata u ispitivanju UC-2.

Primarni parametar praćenja je bila klinička remisija po aMS u 8. nedelji. Tabela 15 prikazuje primarne i ključne sekundarne parametre praćenja uključujući klinički odgovor, zaceljenje sluzokože, histološko-endoskopska zaceljenje sluzokože i duboko zaceljenje sluzokože.

Tabela 15. Udeo pacijenata koji su postigli primarne i ključne sekundarne parametre praćenja u 8. nedelji u ispitivanjima indukcije UC-1 i UC-2

Parametar praćenja	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)
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 neuspeh ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	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 neuspeh ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Zaceljenje sluzokože^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Histološko-endoskopsko zaceljenje sluzokože^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Duboko zaceljenje sluzokože^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Bez prethodnog biološkog	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Parametar praćenja	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)
neuspeha ⁺						

Skraćenice: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = prilagođeni Mayo rezultat, zasnovan na Mayo sistemu bodovanja (isključujući globalnu procenu od strane lekara), koji je u rasponu od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocenjen 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 pacijenata sa „prethodnim biološkim neuspehom“ u ispitivanju UC-1 iznosio je 78 i 89 u ispitivanju UC-2 u grupi koja je primala placebo, odnosno 168 u ispitivanju UC-1 i 173 u ispitivanju UC-2 u grupi koja je primala upadacitinib od 45 mg; broj pacijenata „bez prethodnog biološkog neuspeha“ u ispitivanju UC-1 je bio 76 i 85 u ispitivanju UC-2 u grupi koja je primala placebo, odnosno 151 u ispitivanju UC-1 i 168 u ispitivanju UC-2 u grupi koja je primala upadacitinib od 45 mg.

^{*} $p < 0,001$, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)

^a Po aMS-u: $SFS \leq 1$ i ne veći od početne vrednosti, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ bez lomljivosti

^b Po aMS-u: smanjenje ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ od početne vrednosti i smanjenje $RBS \geq 1$ od početne vrednosti ili apsolutnog $RBS \leq 1$.

^c $ES \leq 1$ bez lomljivosti

^d $ES \leq 1$ bez lomljivosti i rezultat Geboes $\leq 3,1$ (što ukazuje na infiltraciju neutrofila kod $< 5\%$ 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 propriji i nema povećanja eozinofila, nema destrukcije kripti i nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva)

Aktivnost i simptomi bolesti

Delimično prilagođen rezultat Mayo (engl. *partial adapted Mayo score*, paMS) se sastoji od SFS i RBS. Simptomatski odgovor po paMS definiše se kao smanjenje od ≥ 1 boda i $\geq 30\%$ od početne vrednosti i smanjenje $RBS \geq 1$ ili apsolutnog $RBS \leq 1$. Statistički značajno poboljšanje u poređenju sa placebom po paMS je uočeno već u 2. nedelji (u UC-1: 60,1% vs 27,3% i u UC-2: 63,3% u odnosu na 25,9%).

Produžena indukcija

Ukupno 125 pacijenata u UC-1 i UC-2 koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8 nedelja lečenja upadacitinibom od 45 mg jednom dnevno uključeno je u 8-nedeljni otvoreni produženi period indukcije. Nakon dodatnih 8 nedelja (ukupno 16 nedelja) lečenja upadacitinibom od 45 mg jednom dnevno, 48,3% pacijenata postiglo je klinički odgovor po aMS. Među pacijentima koji su odgovorili na 16-nedeljno lečenje upadacitinibom od 45 mg jednom dnevno, 35,7% pacijenata koji su bili na terapiji održavanja upadacitinibom u dozi od 15 mg jednom dnevno i 66,7% pacijenata koji su bili na terapiji održavanja upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno zadržalo je klinički odgovor po aMS, a 19,0% pacijenata koji su bili na terapiji održavanja upadacitinibom u dozi od 15 mg jednom dnevno i 33,3% pacijenata koji su bili na terapiji održavanja upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno postiglo je kliničku remisiju po aMS u 52. nedelji.

Ispitivanje održavanja (UC-3)

Analiza efikasnosti za UC-3 procenjivana je kod 451 pacijenta koji su postigli klinički odgovor po aMS uz 8-nedeljno indukciono lečenje upadacitinibom od 45 mg jednom dnevno. Pacijenti su randomizovani za primanje upadacitiniba od 15 mg, 30 mg ili placeba jednom dnevno do 52 nedelje.

Primarni parametar praćenja je bio klinička remisija po aMS u 52. nedelji. Tabela 16 prikazuje ključne sekundarne parametre praćenja uključujući održavanje kliničke remisije, kliničku remisiju bez kortikosteroida, regeneraciju sluzokože, histološko-endoskopsko zaceljenje sluzokože i duboko zaceljenje sluzokože.

Tabela 16. Udeo pacijenata koji su postigli primarne i ključne sekundarne parametre praćenja u 52. nedelji u ispitivanju održavanja UC-3

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Razlika u lečenju 15 mg vs PBO (interval pouzdanosti 95%)	Razlika u lečenju 30 mg vs PBO (interval pouzdanosti 95%)
Klinička remisija^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	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 neuspeh	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspeha	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 neuspeh	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Bez prethodnog biološkog neuspeha	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Zaceljenje sluzokože^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Histološko-endoskopsko zaceljenje sluzokože^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)
Prethodni biološki neuspeh ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Duboko zaceljenje sluzokože^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)

Prethodni biološki neuspeh ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Bez prethodnog biološkog neuspeha ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Skraćenice: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = prilagođeni Mayo rezultat, zasnovan na Mayo sistemu bodovanja (isključujući globalnu procenu od strane lekara), koji je u rasponu od 0 do 9 i ima tri podrezultata od kojih je svaki bio ocenjen 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 pacijenata sa „prethodnim biološkim neuspehom“ je 81 u grupi koja je primala placebo, 71 u grupi koja je primala upadacitinib od 15 mg i 73 u grupi koja je primala upadacitinib od 30 mg. Broj pacijenata „bez prethodnog biološkog neuspeha“ je 68 u grupi koja je primala placebo, 77 u grupi koja je primala upadacitinib od 15 mg i 81 u grupi koja je primala upadacitinib od 30 mg.

* $p < 0,001$, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)

^a Po aMS: $SFS \leq 1$ i ne veći od početne vrednosti, $RBS = 0$, $ES \leq 1$ bez lomljivosti

^b Klinička remisija po aMS u 52. nedelji među pacijentima koji su postigli kliničku remisiju na kraju indukcionog lečenja.

^c Klinička remisija po aMS u 52. nedelji i bez kortikosteroida ≥ 90 dana neposredno pre 52. nedelje među pacijentima koji su postigli kliničku remisiju na kraju indukcionog lečenja.

^d $ES \leq 1$ bez lomljivosti

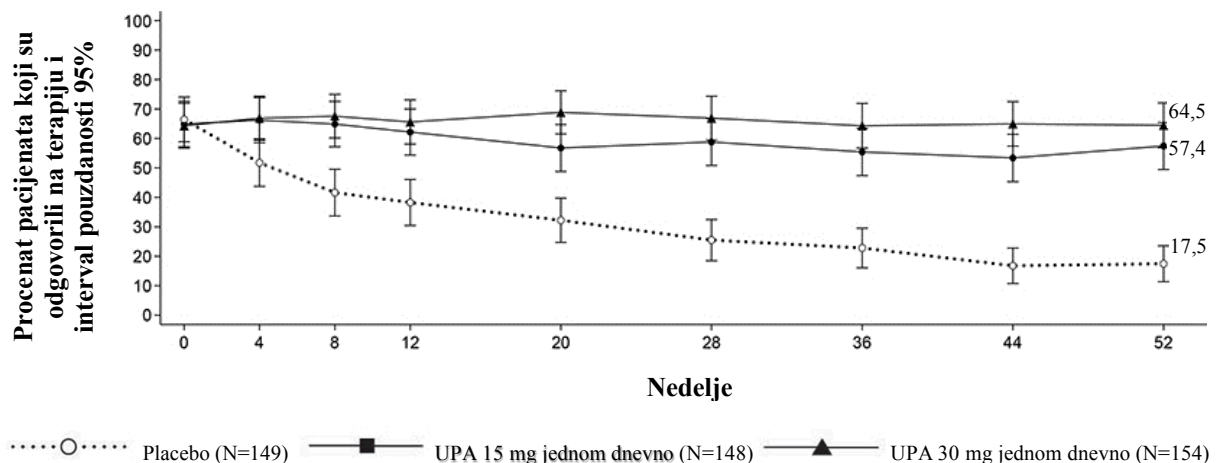
^e $ES \leq 1$ bez lomljivosti i rezultat Geboes $\leq 3,1$ (što ukazuje na infiltraciju neutrofila kod $< 5\%$ kripti, bez destrukcije kripti i bez erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva)

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

Simptomi bolesti

Simptomatska remisija po paMS, definisana kao $SFS \leq 1$ i $RBS = 0$, postignuta je tokom vremena do 52. nedelje kod više pacijenata lečenih kako upadacitinibom u dozi od 15 mg jednom dnevno tako i upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom (Slika 2).

Slika 2. Udeo pacijenata sa simptomatskom remisijom po delimično prilagođenom Mayo rezultatu tokom vremena u ispitivanju održavanja UC-3



Endoskopska procena

Endoskopska remisija (normalizacija endoskopskog izgleda sluzokože) definisana je kao $ES = 0$. U 8. nedelji, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom je postigao endoskopsku remisiju (UC-1: 13,7% u odnosu na 1,3%, UC-2: 18,2% u odnosu na 1,7%). U UC-3, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom od 15 mg i 30 mg jednom

dnevno u poređenju sa placebom je postigao endoskopsku remisiju u 52. nedelji (24,2% i 25,9% u odnosu na 5,6%). Održavanje zaceljenja sluzokože u 52. nedelji ($ES \leq 1$ bez lomljivosti) uočeno je u značajno većem udelu pacijenata lečenih upadacitinibom od 15 mg i 30 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom (61,6% i 69,5% u odnosu na 19,2%) među pacijentima koji su postigli zaceljenje sluzokože na kraju indukcije.

Kvalitet života

Pacijenti lečeni upadacitinibom pokazali su znatno veće i klinički značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem koji je izmeren ukupnim rezultatom upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata sa inflamatornom bolešću creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) u poređenju sa placebom. Uočena su poboljšanja u rezultatima u sva 4 domena: sistemski simptomi (uključujući zamor), socijalno funkcionisanje, emocionalno funkcionisanje i simptomi digestivnog sistema (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja creva). Promene ukupnog rezultata IBDQ u 8. nedelji u odnosu na početnu vrednost sa upadacitinibom u dozi od 45 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom su bile 55,3 i 21,7 u UC-1 odnosno 52,2 i 21,1 u UC-2. Promene ukupnog rezultata IBDQ u 52. nedelji u odnosu na početnu vrednost su bile 49,2 kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg, 58,9 kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 30 mg i 17,9 kod pacijenata lečenih placebom.

Dugoročni nastavak ispitivanja (UC-4)

Pacijenti koji su postigli kliničku remisiju u UC-3 po aMS nakon 1 godine bili su pogodni da nastave sa istom dozom u nastavku ispitivanja (UC-4). Na početku ispitivanja UC-4 bilo je 96 i 146 pacijenata u kliničkoj remisiji i 49 i 82 pacijenta u endoskopskoj remisiji sa upadacitinibom u dozi od 15 mg, odnosno 30 mg. Ova populacija se delimično, ali ne u potpunosti, preklapa sa populacijom prikazanom u prethodno navedenoj tabeli, koja prikazuje udeo pacijenata koji su postigli parametre praćenja u 52. nedelji u ispitivanju održavanja UC-3. Među pacijentima koji su postigli remisiju u UC-3 po aMS nakon 1 godine i imali dostupne podatke od 96 nedelja, 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 nedelja dodatnog lečenja upadacitinibom u dozi od 15 mg, odnosno 30 mg.

Kod pacijenata koji su ušli u nastavak ispitivanja nakon završetka UC-3 (1 godina) i imali dostupne podatke od 96 nedelja, poboljšanja ukupnih rezultata IBDQ i rezultata u domenu IBDQ održana su do 96. nedelje UC-4.

Bezbednosni profil upadacitiniba tokom dugotrajnog lečenja bio je u skladu sa profilom u placebom kontrolisanom periodu.

Crohn-ova bolest

Efikasnost i bezbednost upadacitiniba procenjene su u tri multicentrična, dvostruko slepa, placebom kontrolisana ispitivanja faze 3: dva ispitivanja indukcije, CD-1 (U-EXCEED) i CD-2 (U-EXCEL), a nakon njih je sledilo 52-nedeljno ispitivanje terapije održavanja i dugotrajni produžetak ispitivanja CD-3 (U-ENDURE). Koprimaryni parametri praćenja bile su klinička remisija i endoskopski odgovor u 12. nedelji u ispitivanjima CD-1 i CD-2 i u 52. nedelji u ispitivanju CD-3.

Uključeni pacijenti su bili životnog doba od 18 do 75 godina, sa umereno do teško aktivnom Crohn-ovom bolešću (CD), definisanom kao prosečna dnevna učestalost veoma mekih ili tečnih stolica (engl. *stool frequency*, SF) ≥ 4 i/ili prosečan dnevni rezultat ocene bolova u abdomenu (engl. *abdominal pain score*, APS) ≥ 2 i centralno procenjen jednostavan endoskopski indeks (engl. *Simple Endoscopic Score*, SES) za Crohn-ovu bolest SES-CD ≥ 6 ili ≥ 4 ako bolest zahvata samo ileus, isključujući komponentu prisustva suženja. Pacijenti sa simptomatskim crevnim strikturama bili su isključeni iz ispitivanja Crohn-ove bolesti.

Ispitivanja indukcije (CD-1 i CD-2)

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, 1021 pacijent (495 odnosno 526 pacijenata) je randomizovan u odnosu 2 : 1 u grupe koje su tokom 12 nedelja primale upadacitinib u dozi od 45 mg jednom dnevno ili placebo.

U ispitivanju CD-1 svi pacijenti su imali neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili lečenje jednom ili više bioloških terapija (prethodni biološki neuspeh). Od tih pacijenata 61% (301/495) je imalo neodgovarajući odgovor ili nisu podnosili dve ili više bioloških terapija.

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

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

U oba ispitivanja, pacijenti koji su na početku primali kortikosteroide počeli su od 4. nedelje sa režimom postepenog smanjenja kortikosteroida.

Oba ispitivanja uključivala su 12-nedeljno razdoblje produženog lečenja upadacitinibom u dozi od 30 mg jednom dnevno za one pacijente koji su primali upadacitinib u dozi od 45 mg jednom dnevno, ali u 12. nedelji nisu postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS (smanjenje prosečne dnevne učestalosti veoma mekih ili tečnih stolica za $\geq 30\%$ i/ili smanjenje prosečnog dnevnog rezultata APS za $\geq 30\%$, s tim da nijedna vrednost nije veća od one na početku ispitivanja).

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. nedelji kliničku remisiju kao koprimarni parametar praćenja u poređenju sa placebom (Tabela 17). Početak efikasnosti nastupio je brzo i postignut je već u 2. nedelji (Tabela 17).

U oba ispitivanja kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg zabeleženo je značajno veće poboljšanje u parametru zamora izmerenim upitnikom FACIT-F u 12. nedelji u odnosu na početak ispitivanja, u poređenju sa onima koji su primali placebo.

Endoskopska procena

U ispitivanjima CD-1 i CD-2, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg postigao je u 12. nedelji endoskopski odgovor kao koprimarni parametar praćenja u poređenju sa placebom (Tabela 17). U ispitivanjima CD-1 i CD-2, veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 45 mg (14% odnosno 19%) postigao je indeks SES-CD 0 – 2 u poređenju sa placebom (0% odnosno 5%).

Tabela 17. Udeo pacijenata koji su postigli primarne i dodatne parametre praćenja efikasnosti u ispitivanjima indukcije CD-1 i CD-2

Ispitivanje	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)
Koprimarni parametri praćenja u 12. nedelji						
Klinička remisija^a	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Prethodni biološki neuspeh				N = 78 14%	N = 161 47%	33% (22; 44)
Bez prethodnog				N = 98	N = 189	26%

biološkog neuspeha				29%	54%	(14; 37)
Endoskopski odgovor^b	4%	35%	31% (25; 37)*	13%	46%	33% (26; 40)*
Prethodni biološki neuspeh				N = 78 9%	N = 161 38%	29% (19; 39)
Bez prethodnog biološkog neuspeha				N = 98 16%	N = 189 52%	36% (25; 46)
Dodatni parametri praćenja u 12. nedelji						
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 primene 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)*
Zaceljenje sluzokože^g	N = 171 0%	N = 322 17%	17% (13; 21)***	N = 174 5%	N = 349 25%	20% (14; 25)***
Parametri praćenja sa ranim početkom						
Klinička remisija u 4. nedelji^a	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 u 2. nedelji^d	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**
Skraćenice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib * p < 0,001, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%) ** p < 0,01, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%) *** Nominalna p-vrednost za poređenje UPA naspram PBO < 0,001, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%). ^a Prosečni dnevni SF ≤ 2,8 i APS ≤ 1,0, s tim da nijedna vrednost nije veća od one na početku ispitivanja. ^b Smanjenje SES-CD > 50% u odnosu na početak ispitivanja indukcionog lečenja (ili smanjenje za najmanje 2 boda kod pacijenata kod kojih je na početku ispitivanja indukcionog lečenja SES-CD iznosio 4) ^c CDAI < 150 ^d Smanjenje vrednosti CDAI za najmanje 100 bodova u odnosu na početak ispitivanja ^e Prestanak primene steroida i postizanje kliničke remisije kod pacijenata koji su na početku ispitivanja primali steroide. ^f SES-CD ≤ 4 i smanjenje za najmanje 2 boda naspram vrednosti na početku ispitivanja i nijedna individualna varijabla nema podrezultat > 1 ^g SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 kod pacijenata kod kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1						

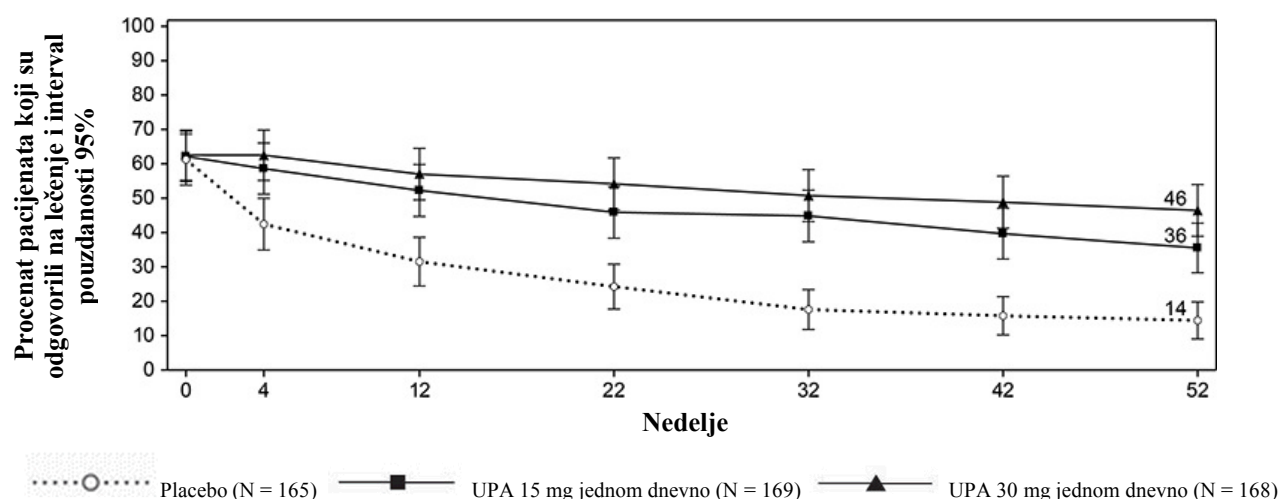
Ispitivanje terapije održavanja (CD-3)

Analiza efikasnosti u ispitivanju CD-3 sprovedena je kod 502 pacijenta koji su u 12-nedeljnom indukcionom lečenju upadacitinibom u dozi od 45 mg jednom dnevno postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS. Pacijenti su bili ponovo randomizovani u grupe koje su tokom 52 nedelje primale ili terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 15 mg ili 30 mg jednom dnevno ili placebo.

Klinička aktivnost bolesti i simptomi

Značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao je u 52. nedelji kliničku remisiju kao koprimaryni parametar praćenja u odnosu na placebo (Slika 3, Tabela 18).

Slika 3. Udeo pacijenata koji su postigli kliničku remisiju u ispitivanju terapije održavanja CD-3



Kod pacijenata koji su primali upadacitinib 30 mg, u 52. nedelji je u poređenju sa placebo zabeleženo značajno veće poboljšanje u proceni umora mereno sa FACIT-F u odnosu na početak ispitivanja.

Tabela 18. Udeo pacijenata koji su u ispitivanju terapije održavanja CD-3 postigli primarne i dodatne parametre praćenja efikasnosti u 52. nedelji

Terapijska grupa	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Razlika u lečenju 15 mg vs PBO (interval pouzdanosti 95%)	Razlika u lečenju 30 mg vs PBO (interval pouzdanosti 95%)
Koprimaryni parametri praćenja					
Klinička remisija^a	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Prethodni biološki neuspeh	N = 126 9%	N = 124 32%	N = 127 43%	24% (14; 33)	34% (24; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspeha	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 neuspeh	N = 126 4%	N = 124 23%	N = 127 39%	19% (11; 27)	35% (26; 44)
Bez prethodnog biološkog neuspeha	N = 39 18%	N = 45 40%	N = 41 44%	22% (3; 41)	26% (7; 45)
Dodatni parametri praćenja					
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 primene 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)*
Zaceljenje sluzokože^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)*

Skraćenice: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

⁺ Grupu koja je primala placebo činili su pacijenti koji su na kraju ispitivanja indukcionog lečenja uz primenu upadacitiniba u dozi od 45 mg postigli klinički odgovor prema rezultatu SF/APS i koji su na početku kliničkog ispitivanja terapije održavanja randomizovani u grupu koja je primala placebo.

* $p < 0,001$, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)

** $p < 0,01$, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%)

*** Nominalna p-vrednost $< 0,001$ za poređenje UPA vs PBO, prilagođena razlika u lečenju (interval pouzdanosti 95%).

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

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

^c CDAI < 150

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

^e Bez primene kortikosteroida 90 dana pre 52. nedelje i postignuta klinička remisija. U podgrupi pacijenata koji su na početku indukcionog lečenja primali kortikosteroide 38% (N = 63) iz grupe lečene upadacitinibom u dozi od 15 mg, 38% (N = 63) iz grupe lečene upadacitinibom u dozi od 30 mg i 5% (N = 61) iz grupe koja je primala placebo nisu uzimali kortikosteroide 90 dana pre 52. nedelje i bili su u kliničkoj remisiji.

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

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

^h SES-CD podrezultat za površinske ulceracije 0 kod pacijenata kod kojih je na početku ispitivanja taj podrezultat bio ≥ 1

ⁱ Klinička remisija i endoskopska remisija

Pacijenti kod kojih u ispitivanjima CD-1 i CD-2 prema rezultatu SF/APS nije postignut klinički odgovor na indukciono lečenje upadacitinibom u 12. nedelji (122 pacijenta), primali su upadacitinib u dozi od 30 mg jednom dnevno dodatnih 12 nedelja. Od tih pacijenata 53% je postiglo klinički odgovor u 24. nedelji. Od pacijenata kod kojih je u razdoblju produženog lečenja postignut odgovor i koji su nastavili da primaju terapiju održavanja upadacitinibom u dozi od 30 mg, 25% pacijenata postiglo je kliničku remisiju, a 22% endoskopski odgovor u 52. nedelji.

Endoskopska procena

U ispitivanju CD-3, značajno veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg postigao je endoskopski odgovor kao koprimaryni parametar praćenja u 52. nedelji u poređenju sa placebom (Tabela 18). Osim endoskopskih parametara praćenja prikazanih u Tabeli 18, veći udeo pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (11% odnosno 21%) postigao je SES-CD 0 – 2 u poređenju sa placebom (3%) u 52. nedelji. Od pacijenata koji su na početku ispitivanja uzimali steroide, endoskopska remisija bez primene kortikosteroida postignuta je u 52. nedelji u većem udelu pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg i 30 mg (17% odnosno 25%) u poređenju sa placebom (3%).

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija

Povlačenje ekstraintestinalnih manifestacija uočeno je u većem udelu pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg (25%) i u značajno većem udelu pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 30 mg (36%) u poređenju sa placebom (15%) u 52. nedelji.

Terapija za brzo ublažavanje simptoma (engl. rescue)

U ispitivanju CD-3, pacijenti kod kojih odgovor nije bio zadovoljavajuć ili se izgubio tokom terapije održavanja bili su pogodni za primenu upadacitiniba u dozi od 30 mg kao terapije za brzo ublažavanje simptoma. Od pacijenata randomizovanih u grupu lečenu upadacitinibom u dozi od 15 mg koji su primali dozu upadacitiniba od 30 mg kao terapiju za ublažavanje simptoma najmanje 12 nedelja, 84% (76/90) pacijenata postiglo je klinički odgovor prema rezultatu SF/APS, a 48% (43/90) kliničku remisiju 12 nedelja nakon započete terapije za hitno ublažavanje simptoma.

Ishodi za kvalitet života povezan sa zdravljem

Pacijenti lečeni upadacitinibom pokazali su u poređenju sa placebom veće poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (engl. *health-related quality of life*, HRQOL), merenog ukupnim rezultatom upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata sa inflamatornom bolešću creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ). Poboljšanja su zabeležena u rezultatima sva 4 domena: sistemski simptomi (uključujući umor) i crevni simptomi (uključujući bol u abdomenu i hitnost pražnjenja creva), kao i društveno i emocionalno funkcionisanje. Promene ukupnog rezultata IBDQ u 12. nedelji u odnosu na početak ispitivanja iznosile su za upadacitinib u dozi od 45 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom 46,0 odnosno 21,6 u ispitivanju CD-1 i 46,3 odnosno 24,4 u ispitivanju CD-2. Promene ukupnog rezultata IBDQ u 52. nedelji u odnosu na početnu vrednost iznosile su 59,3 i 64,5 kod pacijenata lečenih upadacitinibom u dozi od 15 mg odnosno 30 mg jednom dnevno i 46,4 kod pacijenata koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 542 adolescenta uzrasta od 12 do 17 godina sa umerenim do teškim oblikom atopijskog dermatitisa randomizovano je u tri globalna ispitivanja faze 3, od kojih je 344 procenjeno u primarnoj analizi. Adolescenti u primarnoj analizi randomizovani su da primaju upadacitinib u dozi od 15 mg (N = 114) ili 30 mg (N = 114) ili odgovarajući placebo (N = 116) u monoterapiji ili u kombinaciji sa topikalnim kortikosteroidima. Efikasnost je bila konzistentna između adolescenata i odraslih. Bezbednosni profil kod adolescenata je generalno bio sličan onome kod odraslih, sa dozno-zavisnim povećanjima učestalosti nekih neželjenih događaja, uključujući neutropeniju i herpes zoster. Za obe doze učestalost neutropenije je bila blago povećana kod adolescenata u poređenju sa odraslima. Za obe doze učestalost herpes zostera je bila viša kod odraslih u poređenju sa učestalošću kod adolescenata.

Tabela 19. Rezultati efikasnosti upadacitiniba kod adolescenata u 16. nedelji

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 randomizovani	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% pacijenata sa odgovorom (interval pouzdanosti 95%)									
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)

Skraćenice: UPA = upadacitinib (lek RINVOQ); PBO = placebo
Ispitanici lečeni lekom za brzo ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci navedeni su kao pacijenti bez odgovora na terapiju.
^a Na osnovu broja randomizovanih ispitanika
^b Pacijent sa odgovorom definisan je kao pacijent sa vIGA-AD rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „skoro čisto“) sa smanjenjem od ≥ 2 boda na skali od 0 do 4 boda.
^c Rezultati prikazani u podgrupi pacijenata koji su ispunjavali uslove za procenu (pacijenti sa NRS rezultatom za najgori pruritus od ≥ 4 na početku).

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka RINVOQ u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u indikacijama hroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, psorijazni artritis, spondiloartritis i juvenilni idiopatski artritis), atopijski dermatitis, ulcerozni kolitis i *Crohn*-ova bolest (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Izloženost upadacitinibu u plazmi proporcionalna je dozi unutar terapijskog raspona doza . Koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže se postižu u toku 4 dana uz minimalnu akumulaciju leka nakon višestrukih primena doza jednom dnevno.

Resorpcija

Nakon oralne primene formulacije sa produženim oslobađanjem upadacitiniba, upadacitinib se resorbuje sa medijanom T_{max} od 2 do 4 sata. Istovremena primena upadacitiniba uz obrok sa velikim sadržajem masti nije imala klinički značajan efekat na izloženosti upadacitinibu (povećanje vrednosti PIK za 29% i C_{max} za 39% do 60%). U kliničkim studijama, upadacitinib je primenjivan bez obzira na obroke (videti odeljak 4.2). *In vitro*, upadacitinib je supstrat efluksnih prenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Distribucija

Približno 52% upadacitiniba se vezuje za proteine plazme. Upadacitinib se u sličnoj meri vezuje za plazma i krvne ćelijske komponente, što pokazuje odnos koncentracije leka u krvi i plazme od 1,0.

Biotransformacija

Metabolizam upadacitiniba se vrši posredstvom CYP3A4 sa potencijalnim manjim doprinosom od strane CYP2D6. Farmakološka aktivnost upadacitiniba se pripisuje matičnom molekulu. U ispitivanju radioaktivno obeleženih molekula kod ljudi, 79% ukupne radioaktivnosti u plazmi dolazilo je od nepromenjenog upadacitiniba, dok je 13% ukupne radioaktivnosti u plazmi dolazilo od glavnog metabolita (proizvod monooksidacije praćene glukuronidacijom). Aktivni metaboliti upadacitiniba nisu identifikovani.

Eliminacija

Nakon primene pojedinačne doze [¹⁴C]-upadacitiniba u obliku rastvora sa trenutnim oslobađanjem, upadacitinib se eliminisao pretežno kao nepromenjen matični molekul u urinu (24%) i fecesu (38%). Približno 34% upadacitiniba je eliminisano u vidu metabolita. Srednje vreme terminalnog poluvremena eliminacije se kretalo od 9 do 14 sati.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednost PIK upadacitiniba je bila 18% veća kod ispitanika sa blagim (procenjena stopa glomerularne filtracije od 60 do 89 mL/min/1,73 m²), 33% veći kod ispitanika sa umerenim (procenjena stopa glomerularne filtracije od 30 do 59 mL/min/1,73 m²) i 44% veći kod ispitanika sa teškim (procenjena stopa glomerularne filtracije od 15 do 29 mL/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom bubrega. C_{max} upadacitiniba je bila slična kod ispitanika sa očuvanom i oštećenom funkcijom bubrega. Blago ili umereno oštećenje funkcije bubrega nema klinički relevantan uticaj na izloženost upadacitinibu (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blago (Child Pugh stadijum A) i umereno (Child Pugh stadijum B) oštećenje funkcije jetre nema klinički značajan uticaj na izloženost upadacitinibu. Vrednost PIK upadacitiniba je bila 28% veća kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, a 24% veći kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom jetre. C_{max} upadacitiniba je ostao nepromenjen kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, a 43% veći kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa očuvanom funkcijom jetre. Upadacitinib nije bio ispitan kod pacijenata sa teškim (Child Pugh stadijum C) oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika upadacitiniba još uvek nije procenjena kod pedijatrijskih pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijaznim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika upadacitiniba i koncentracije u stanju ravnoteže slične su za odrasle i adolescente uzrasta od 12 do 17 godina sa atopijskim dermatitisom. Doziranje kod adolescentnih pacijenata telesne mase od 30 kg do < 40 kg određeno je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modelovanja i simulacije. Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod adolescenata telesne mase < 40 kg.

Farmakokinetika upadacitiniba kod pedijatrijskih pacijenata (< 12 godina) sa atopijskim dermatitisom nije ustanovljena.

Intrinzični faktori

Uzrast, pol, telesna masa, rasa i etnička pripadnost nisu imale klinički značajan efekat na izloženost upadacitinibu. Farmakokinetika upadacitiniba je konzistentna između pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijaznim artritisom, aksijalnim spondiloartritisom, gigantocelularnim arteritisom, atopijskim dermatitisom, ulceroznim kolitisom i *Crohn*-ovom bolešću.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne otkrivaju nikakav poseban rizik po ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije.

Upadacitinib, pri izloženostima (na osnovu vrednosti PIK) približno 4 puta većim od kliničke doze od 15 mg kod mužjaka pacova soja Sprague-Dawley i 10 puta većim od kliničke doze kod ženki pacova soja Sprague-Dawley, 2 puta većim od kliničke doze od 30 mg kod mužjaka pacova soja Sprague-Dawley i 5 puta većim od kliničke doze kod ženki pacova soja Sprague-Dawley i 1,7 puta većim od kliničke doze od 45 mg kod mužjaka pacova soja Sprague-Dawley i 4 puta većim od kliničke doze kod ženki pacova soja Sprague-Dawley, nije bio karcinogen u dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova soja Sprague-Dawley.

Upadacitinib nije bio karcinogen u 26-nedeljnoj studiji karcinogenosti kod CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic transgenih miševa.

Upadacitinib nije bio mutagen niti genotoksičan na osnovu rezultata *in vitro* i *in vivo* testova genske mutagenosti i hromozomskih aberacija.

Upadacitinib nije imao uticaj na plodnost kod mužjaka ili ženki pacova pri izloženostima do približno 17 i 34 puta većim od maksimalne preporučene dnevne doze kod ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 45 mg, na osnovu PIK, u ispitivanju plodnosti i ranog embriološkog razvoja. Dozno-zavisna povećanja fetalne resorpcije povezane sa postimplantacijskim gubicima ploda u ovoj studiji plodnosti kod pacova bile su povezane sa razvojnim/teratogenim uticajima upadacitiniba. Nisu primećeni štetni uticaji pri izloženosti ispod kliničke izloženosti (na osnovu PIK). Gubici nakon implantacije primećeni su pri izloženosti 9 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi kod ljudi od 45 mg (na osnovu PIK).

U ispitivanjima razvoja životinjskog embriona/fetusa upadacitinib se pokazao teratogenim i kod pacova i kod kunića. Upadacitinib je doveo do porasta koštanih malformacija kod pacova pri izloženosti 1,6 puta većoj od kliničke izloženosti (na osnovu vrednosti PIK) pri dozi od 15 mg, 0,8 puta većoj od kliničke izloženosti (na osnovu PIK) pri dozi od 30 mg odnosno 0,6 puta većoj od kliničke izloženosti (na osnovu PIK) pri dozi 45 mg (maksimalna preporučena dnevna doza kod ljudi). Kod kunića je uočena povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija pri izloženosti 15 puta većoj od kliničke izloženosti pri dozi od 15 mg, 7,6 puta većoj od kliničke izloženosti pri dozi od 30 mg i 6 puta većoj od kliničke izloženosti pri dozi od 45 mg (na osnovu vrednosti PIK).

Nakon primene upadacitiniba kod pacova u laktaciji, koncentracije upadacitiniba u mleku su tokom vremena uglavnom pratile koncentracije u plazmi, sa približno 30 puta većom izloženošću u mleku u poređenju sa plazmom majke. Približno 97% supstance povezane sa lekom u mleku je predstavljao matični molekul, upadacitinib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Hipromeloza
Manitol
Vinska kiselina
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Polivinilalkohol
Makrogol
Talk
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172) (samo za jačinu od 15 mg)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172) (samo za jačinu od 45 mg)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

RINVOQ, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid/polietilen/polihlorotrifluoroetilen - aluminijum blister, kalendarski obeležen koji sadrži 7 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

RINVOQ, 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid/polietilen/polihlorotrifluoroetilen - aluminijum blister, kalendarski obeležen koji sadrži 7 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

RINVOQ, 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid/polietilen/polihlorotrifluoroetilen - aluminijum blister, kalendarski obeležen koji sadrži 7 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ABBVIE D.O.O. BEOGRAD, Bulevar Mihaila Pupina 115E, sprat 6, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

RINVOQ, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 002164610 2025

RINVOQ, 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 000461474 2023

RINVOQ, 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 000461475 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

RINVOQ, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 10.03.2026.

RINVOQ, 30 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 22.04.2024.

RINVOQ, 45 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 22.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.