

ZA ODRASLE BOLESNIKE S AKTIVNIM ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM (AS)¹

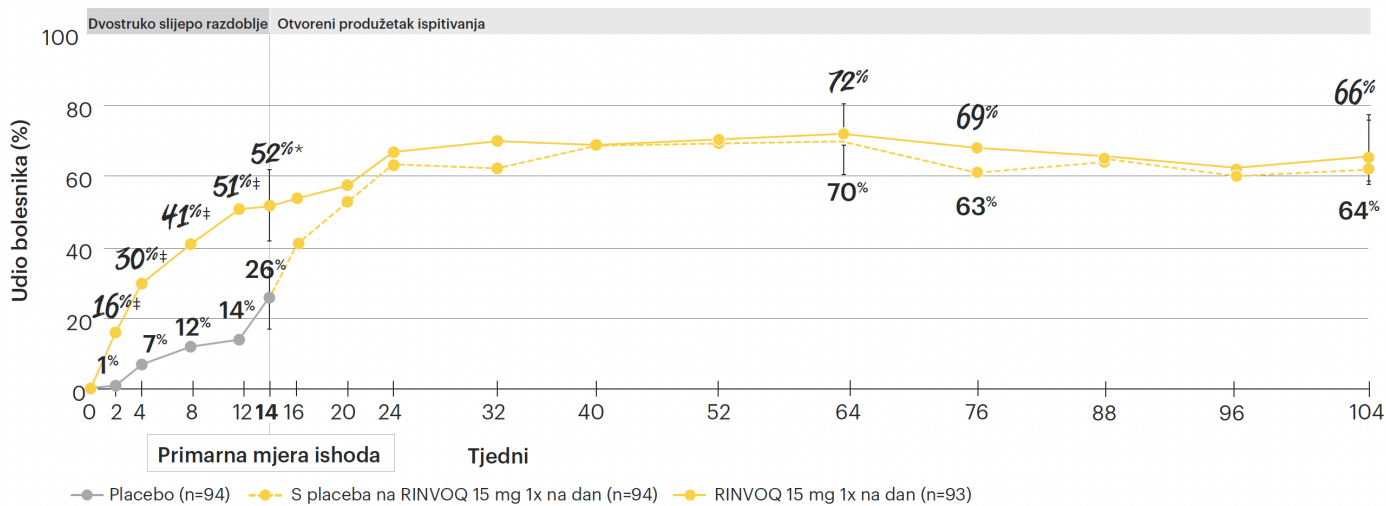


Lijek RINVOQ je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.¹

KONTROLA BOLESTI dostižna je bolesnicima s AS-om neovisno o prethodnom liječenju

U bolesnika s aktivnim AS-om prethodno neliječenih biološkim lijekovima koji nisu dovoljno dobro odgovorili na terapiju NSAIL-ovima ili koji nisu podnosili takvu terapiju

Stope odgovora ASAS40 tijekom vremena do 104. tjedna (NRI)²

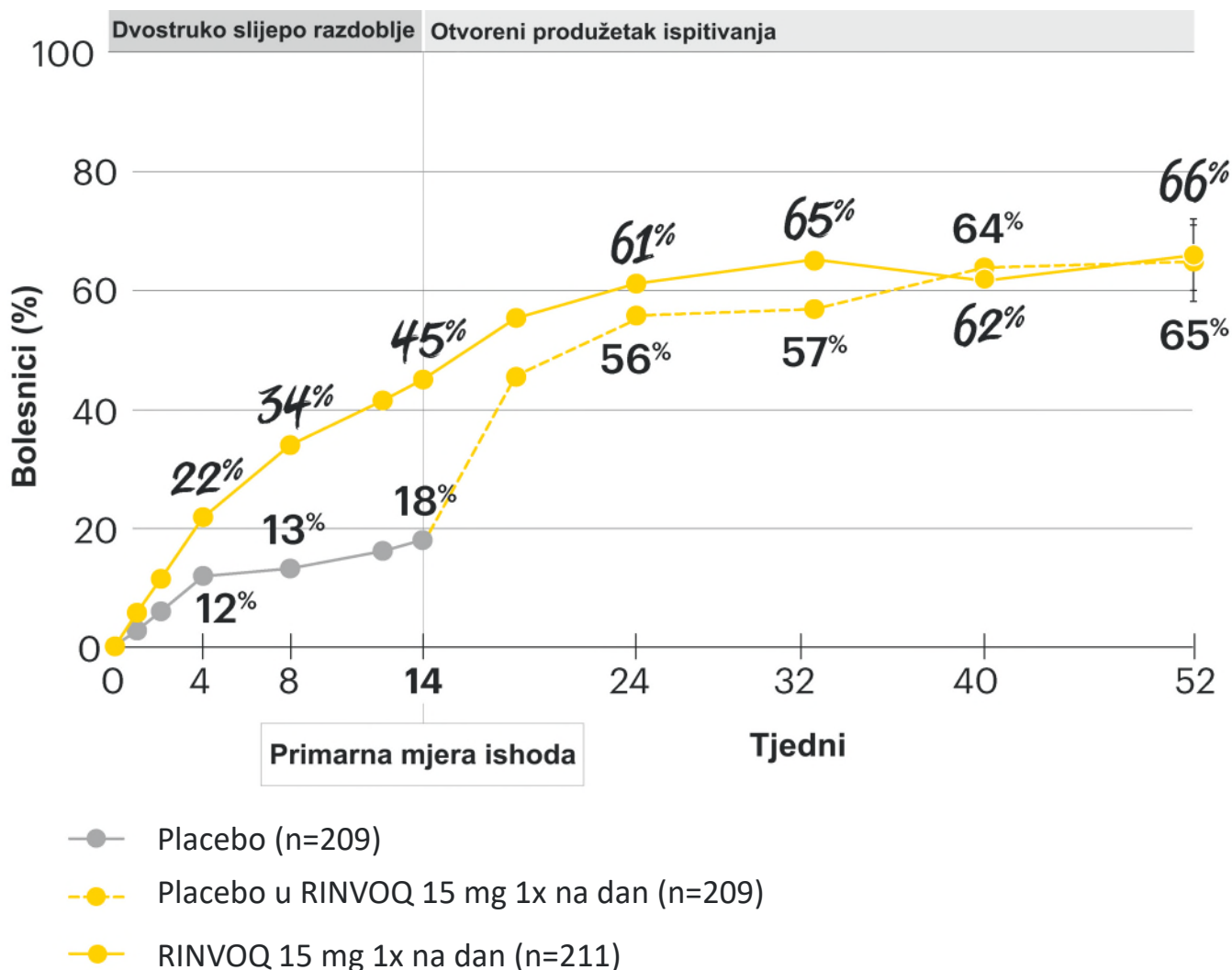


Odgovor ASAS40 uz RINVOQ u odnosu na placebo u 14. tjednu (NRI) bio je primarna mjera ishoda kontrolirana za višestrukost; svi drugi prikazani podaci bili su unaprijed specificirane nerangirane mjere ishoda koje nisu bile kontrolirane za višestrukost. Svi bolesnici randomizirani za primanje placeba od 14. tjedna započeli su otvoreno liječenje lijekom RINVOQ 15 mg jedanput na dan. Podaci prikazani za razdoblje do 14. tjedna odnose se na podatke prikupljene do završnog datuma prikupljanja podataka u 14. tjednu ispitivanja SELECT-AXIS 1. Podaci prikazani za razdoblje do 104. tjedna odnose se na podatke prikupljene do završnog datuma prikupljanja podataka u 104. tjednu ispitivanja SELECT-AXIS 1 i mogu se razlikovati od rezultata primarne analize provedene u 14. tjednu. Gdje je to moguće, na grafikonu su prikazani i stupci pogreške koji označavaju intervale pouzdanosti od 95%. Nedostajući podaci imputirani su se kao izostanak odgovora (NRI). * $P \leq 0.001$ u odnosu na placebo, statistički značajno u analizi kontroliranoj za višestrukost. †Nominalni $P \leq 0.001$ u odnosu na placebo, nije kontrolirano za višestrukost. Ne mogu se posredno izvoditi klinički zaključci.

OGRANIČENJA PODATAKA: Podaci koji nisu označeni kao primarne ili rangirane sekundarne mjere ishoda odnose se na unaprijed specificirane mjere ishoda koje nisu bile rangirane ni kontrolirane za višestrukost; stoga bi razlike između liječenja mogle predstavljati slučajne nalaze. Ne mogu se donositi nikakvi zaključci o tim usporedbama.

U bolesnika s aktivnim AS-om koji nisu dovoljno dobro odgovorili na terapiju biološkim DMARD-ovima ili koji nisu podnosili takvu terapiju

Stope ASAS40 odgovora tijekom 52 tjedna (NRI-MI)³



*4. tjedan (nominalni $P \leq 0.05$ u odnosu na placebo, nije kontrolirano za višestrukost. Ne mogu se posredno izvoditi klinički zaključci).

Svi bolesnici randomizirani za primanje placeba od 14. tjedna započeli su otvoreno liječenje lijekom RINVOQ 15 mg jedanput na dan. Podaci prikazani za razdoblje kroz 52 tjedna odnose se na podatke iz otvorenog produžetka ispitivanja SELECT-AXIS 2 i mogu se razlikovati od rezultata primarne analize. Gdje je to moguće, na grafikonu su prikazani i stupci pogreške koji označavaju intervale pouzdanosti od 95%. Analiza utemeljena na metodi NRI-MI (imputacija nedostajućih podataka kao izostanka odgovora koja je uključivala višestruku imputaciju za podatke koji su nedostajali zbog pandemije bolesti COVID-19).

OGRANIČENJA PODATAKA: Podaci koji nisu označeni kao primarne ili rangirane sekundarne mjere ishoda odnose se na unaprijed specificirane mjere ishoda koje nisu bile rangirane ni kontrolirane za višestrukost; stoga bi razlike između liječenja mogle predstavljati slučajne nalaze. Ne mogu se donositi nikakvi zaključci o tim usporedbama.

Literatura:

1. Sažetak opisa svojstva lijeka RINVOQ
2. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2):e002280. doi:10.1136/rmdopen-2022-002280
3. Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 1-year results from an open-label extension of a phase III study. *Arthritis Res Ther*. Published online September 18, 2023. doi:10.1186/s13075-023-03128-1

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Međunarodni naziv djelatne tvari: upadacitinib **Odobrene indikacije:** Reumatoidni artritis- indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili koji ne podnose takve lijekove. RINVOQ se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom. Psorijatični artritis- indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više DMARD-ova ili koji ne podnose takve lijekove. RINVOQ se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom. Aksijalni spondiloartritis Neuroradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA) - indiciran za liječenje aktivnog neuroradiografskog aksijalnog spondiloartritisa u odraslih bolesnika s objektivnim znakovima upale koji se očituju povišenom vrijednošću C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili su potvrđeni snimkom magnetske rezonancije (MR), koji nisu dovoljno dobro odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis)- indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju. Atopijski dermatitis- indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju. Ulcerozni kolitis - indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teško aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka. Crohnova bolest- RINVOQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teško aktivnom Crohnovom bolešću koji su imali neodgovarajući odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošljivost konvencionalnog liječenja ili biološkog lijeka. **Doziranje i način primjene:** Liječenje upadacitinibom moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je indiciran upadacitinib. Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis: Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jedanput na dan. U bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom koji ne ostvare nikakav klinički odgovor nakon 16 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji prvotno ostvare djelomičan odgovor stanje se naknadno može poboljšati s nastavkom liječenja nakon 16 tjedana. Atopijski dermatitis: Odrasli- Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju kliničke slike pojedinog bolesnika. Doza od 15 mg preporučena je za bolesnike s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. major adverse cardiovascular event, MACE) i zloćudne bolesti (vidjeti SPC dio 4.4). Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s visokim opterećenjem bolešću (engl. disease burden) koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti SPC dio 4.4) ili za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan. Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora. Za bolesnike u dobi od 65 i više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti SPC dio 4.4). Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)-Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg jedanput na dan za adolescente tjelesne težine od najmanje 30 kg. Istodobne topikalne terapije- Upadacitinib se može uzimati s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se koristiti za osjetljiva područja kao što su lice, vrat te intertriginozno i genitalno područje. U bolesnika u kojih se ne utvrdi koristi terapije nakon 12 tjedana liječenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja upadacitinibom. Ulcerozni kolitis: Indukcija-Preporučena indukcijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tijekom 8 tjedana. Za bolesnike koji ne postignu odgovarajuću terapijsku korist do 8. tjedna, upadacitinib u dozi od 45 mg jedanput na dan može se nastaviti primjenjivati dodatnih 8 tjedana (vidjeti SPC dijelove 4.8 i 5.1). U bilo kojeg bolesnika kod kojeg se ne utvrdi terapijska korist do 16. tjedna liječenja, treba prekinuti liječenje upadacitinibom. Održavanje-Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju individualnog prikaza bolesnika: Doza od 15 mg preporučena je kod bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4). Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za neke bolesnike, poput onih s velikim opterećenjem bolešću (engl. disease burden) ili kojima je potrebno indukcijsko liječenje od 16 tjedana koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike koji ne pokazuju odgovarajuću terapijsku korist pri dozi od 15 mg jedanput na dan. Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora. Za bolesnike u dobi od 65 godina i starije, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan (vidjeti SPC dio 4.4). U bolesnika koji su odgovorili na liječenje upadacitinibom, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Crohnova bolest: Indukcija-Preporučena indukcijska doza upadacitiniba je 45 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana. Za bolesnike koji nakon početne 12-tjedne indukcije ne postignu odgovarajuću terapijsku korist, može se razmotriti produljeno indukcijsko liječenje tijekom dodatnih 12 tjedana, uz primjenu doze od 30 mg jedanput na dan. Ako u tih bolesnika nema dokaza terapijske koristi ni nakon 24 tjedna liječenja, primjenu upadacitiniba treba prekinuti. Održavanje-Preporučena doza održavanja upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju individualnog prikaza bolesnika: -Doza od 15 mg preporučena je kod bolesnika s povećanim rizikom od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4). -Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s velikim opterećenjem bolešću u kojih nije povećan rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti (vidjeti dio 4.4) ili za bolesnike u kojih se uz primjenu doze od 15 mg jedanput na dan ne pokaže odgovarajuća terapijska korist. -Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora. Za bolesnike u dobi od 65 godina i starije, preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji su odgovorili na liječenje upadacitinibom, primjena kortikosteroida može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Interakcije-Za bolesnike s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću koji primaju jake inhibitore citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin), preporučena indukcijska doza je 30 mg jedanput na dan, a preporučena doza održavanja je 15 mg jedanput na dan (vidjeti SPC dio 4.5). Početak primjene: Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) < 0,5 x 10⁹ stanica/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) < 1 x 10⁹ stanica/l ili vrijednošću hemoglobina (Hb) < 8 g/dl. Privremeni prekid liječenja: Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, liječenje treba privremeno prekinuti dok se ona ne stavi pod kontrolu. Možda će biti potreban privremeni prekid primjene lijeka radi zbrinjavanja odstupanja laboratorijskih parametara: liječenje treba privremeno prekinuti ako je ABN < 1 x 10⁹ stanica/l, ABL < 0,5 x 10⁹ stanica/l ili Hb < 8 g/dl, a može se ponovno započeti kad se ABN, ABL i Hb vrate iznad tih vrijednosti (ocijeniti na početku liječenja, a zatim ne kasnije od 12 tjedana nakon početka liječenja). Nakon toga ocijeniti u skladu sa zahtjevima liječenja za svakog bolesnika; jetrene transaminaze- liječenje treba privremeno prekinuti ako se sumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom (ocijeniti na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim zahtjevima liječenja bolesnika); lipidi- bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju (ocijeniti 12 tjedana nakon početka liječenja, a zatim u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju). Posebne populacije: Starije osobe- Za reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis: Podaci o primjeni u bolesnika u dobi od 75 godina i više su ograničeni. Za atopijski dermatitis ne preporučuju se doze veće od 15 mg jedanput na dan u bolesnika u dobi od 65 godina i više. Za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest doze veće od 15 mg jedanput na dan za terapiju održavanja ne preporučuju se u bolesnika u dobi od 65 godina i više (vidjeti SPC dio 4.8). Sigurnost i djelotvornost upadacitiniba u bolesnika u dobi od 75 godina i više nisu još ustanovljene. Oštećenje funkcije bubrega- Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni upadacitiniba u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni. Upadacitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) prema preporučenim dozama: za reumatoidni artritis, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, atopijski dermatitis-preporučena doza jedanput na dan: 15 mg; za ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest preporučena doza jedanput na dan -indukcija: 30 mg, održavanje: 15 mg. Primjena upadacitiniba nije se ispitala u osoba u završnom stadiju bubrežne bolesti i stoga se ne preporučuje za primjenu u tih bolesnika. Oštećenje funkcije jetre- Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Upadacitinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije. Pedijatrijska populacija- Sigurnost i djelotvornost lijeka RINVOQ nisu ustanovljene u djece s atopijskim dermatitisom mlađe od 12 godina. Nema dostupnih podataka. Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti u adolescenata tjelesne težine < 40 kg. Sigurnost i djelotvornost lijeka RINVOQ u djece i adolescenata s reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom aksijalnim spondiloartritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću u dobi od 0 do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Način primjene- RINVOQ se uzima peroralno, jedanput na dan, s hranom ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana. Tablete treba progutati cijele i ne smiju se lomiti, drobiti ni žvakati kako bi se osiguralo da je cijela doza pravilno primijenjena. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, aktivna tuberkuloza (TBC) ili aktivne ozbiljne infekcije, teško oštećenje jetrene funkcije, trudnoća.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

Upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika:

- u dobi od 65 godina i više;
- bolesnici s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili s drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (kao što su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači);
- bolesnici s faktorima rizika od zloćudne bolesti (npr. sadašnja zloćudna bolest ili zloćudna bolest u anamnezi)

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i više: Uzimajući u obzir povećan rizik od MACE-a, zloćudne bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti od svih uzroka u bolesnika u dobi od 65 i više godina, kao što je uočeno u velikom randomiziranom ispitivanju tofacitiniba (drugog inhibitora Janus kinaze (JAK)), upadacitinib se smije koristiti kod tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika. U bolesnika u dobi od 65 godina i više postoji povećan rizik od nuspojava s upadacitinibom u dozi od 30 mg jedanput na dan. Posljedično, preporučena doza za dugoročnu primjenu u toj populaciji bolesnika je 15 mg jedanput na dan (vidjeti SPC dijelove 4.2 i 4.8). **Imunosupresivni lijekovi:** Primjena u kombinaciji s drugim snažnim imunosupresivima, kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus i biološki DMARD-ovi ili drugi inhibitori JAK, nije se ocjenjivala u kliničkim ispitivanjima i ne preporučuje se jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije. **Ozbiljne infekcije:** U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne infekcije koje su ponekad imale smrtni ishod. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene kod primjene upadacitiniba uključivale su pneumoniju i celulit. U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljeni su slučajevi bakterijskog meningitisa i sepse. Od oportunističkih su infekcija kod primjene upadacitiniba prijavljene tuberkuloza, herpes zoster koji zahvaća više dermatoma, kandidijaza usne šupljine/jednjaka te kriptokokozna. Liječenje upadacitinibom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnom ozbiljnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije. Prije početka liječenja upadacitinibom potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja u bolesnika: koji imaju kroničnu ili rekurentnu infekciju, koji su bili izloženi tuberkulozi, koji imaju ozbiljnu ili oportunističku infekciju u anamnezi, koji su živjeli ili putovali u područjima gdje su tuberkuloza ili mikoza endemske bolesti ili koji imaju podležća stanja koja ih mogu učiniti podložnijima razvoju infekcije. Tijekom i nakon liječenja upadacitinibom bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma infekcije. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti. Bolesnika u kojeg se tijekom liječenja upadacitinibom razvije nova infekcija treba odmah podvrgnuti sveobuhvatnim dijagnostičkim pretragama prikladnima za imunokompromitiranog bolesnika; potrebno je uvesti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i pažljivo nadzirati bolesnika, a ako ne odgovori na antimikrobnu terapiju, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti. Terapija upadacitinibom može se nastaviti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu. Viša stopa ozbiljnih infekcija primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg. Budući da je incidencija infekcija povećana u starijih osoba i općenito u populaciji dijabetičara, pri liječenju starijih osoba i bolesnika s dijabetesom potreban je oprez. U bolesnika u dobi od 65 godina i više, upadacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika (vidjeti SPC dio 4.2). Tuberkuloza: Prije početka liječenja upadacitinibom u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Upadacitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC-om. U bolesnika s prethodno neliječenim latentnim TBC-om ili faktorima rizika za infekciju TBC-om potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije početka liječenja upadacitinibom. Za pomoć pri donošenju odluke o tome je li antituberkulozna terapija prikladna za određenog bolesnika preporučuje se konzultirati liječnika koji je stručnjak za liječenje TBC-a. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma TBC-a, uključujući i bolesnike koji su prije početka liječenja imali negativan nalaz testa na latentni TBC. **Reaktivacija virusa -** U kliničkim je ispitivanjima prijavljena reaktivacija virusa, uključujući slučajeve reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster). Čini se da je rizik od herpes zostera veći u bolesnika japanskog podrijetla liječenih upadacitinibom. Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja upadacitinibom dok se epizoda ne povuče. Prije i tijekom liječenja upadacitinibom potrebno je provesti probir na virusni hepatitis i nadzirati bolesnike zbog moguće reaktivacije virusa. Bolesnici koji su bili pozitivni na protutijela na virus hepatitisa C i na RNA virusa hepatitisa C nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Bolesnici koji su bili pozitivni na površinski antigen virusa hepatitisa B ili na DNA virusa hepatitisa B nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ako se tijekom liječenja upadacitinibom utvrdi prisutnost DNA virusa hepatitisa B, treba se savjetovati sa specijalistom za jetrene bolesti. **Cijepljenje-** Nema dostupnih podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima u bolesnika koji uzimaju upadacitinib. Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije terapije upadacitinibom. Preporučuje se da prije početka liječenja upadacitinibom bolesnici prime sva potrebna cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje, uključujući profilaktičko cijepljenje protiv herpesa zostera (vidjeti SmPC za podatke o rekombinantnom adjuvantiranom glikoprotein E cjepivu protiv herpes zostera te inaktiviranom pneumokoknom polisaharidnom konjugiranom cjepivu (13-valentno, adsorbirano) i o istodobnoj primjeni s upadacitinibom). **Zloćudna bolest-** U bolesnika koji su primali JAK inhibitore, uključujući upadacitinib, prijavljeni su limfom i druge zloćudne bolesti. U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i više s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa zloćudnih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) primijećena je s tofacitinibom u usporedbi s inhibitorima faktora nekroze tumora (engl. tumour necrosis factor, TNF). Viša stopa zloćudnih bolesti primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg. **Nemelanomski rak kože:** U bolesnika liječenih upadacitinibom prijavljen je NMSC (vidjeti dio 4.8). Viša stopa NMSC-a primijećena je s upadacitinibom u dozi od 30 mg u usporedbi s upadacitinibom u dozi od 15 mg. Preporučuje se periodično provoditi kožne preglede u svih bolesnika, a naročito u onih s faktorima rizika od raka kože. **Odstupanja vrijednosti hematoloških parametara:** Apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1 x 10⁹ stanica/l, apsolutni broj limfocita (ABL) < 0,5 x 10⁹ stanica/l i razina hemoglobina < 8 g/dl prijavljeni su u ≤ 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Liječenje se ne smije započeti ili se mora privremeno prekinuti u bolesnika u kojih se tijekom rutinskih postupaka u sklopu liječenja utvrdi ABN < 1 x 10⁹ stanica/l, ABL < 0,5 x 10⁹ stanica/l ili razina hemoglobina < 8 g/dl. **Gastrointestinalne perforacije:** Događaji divertikulitisa i gastrointestinalnih perforacija zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Upadacitinib treba oprezno primjenjivati u bolesnika s mogućim rizikom od gastrointestinalne perforacije (npr. bolesnici s divertikularnom bolešću, divertikulitisom u anamnezi ili bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), kortikosteroide ili opioide). U bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću povećan je rizik od nastanka perforacije crijeva. Bolesnike kod kojih se pojave novi abdominalni znakovi i simptomi potrebno je hitno pregledati radi rane identifikacije divertikulitisa ili gastrointestinalne perforacije. **Veliki kardiovaskularni štetni događaji** U kliničkim ispitivanjima upadacitiniba primijećeni su slučajevi MACE-a. U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina u najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa MACE-a definiranog kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, primijećena je s tofacitinibom u usporedbi s TNF inhibitorima. Stoga, u bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači te bolesnika s povišeću aterosklerotičke kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika. **Lipidi:** Liječenje upadacitinibom bilo je povezano s povišenim vrijednostima lipidnih parametara ovisnim o dozi, uključujući ukupni kolesterol, kolesterol lipoproteina male gustoće (LDL) i kolesterol lipoproteina velike gustoće (HDL). Premda su dokazi ograničeni, terapija statinima snizila je povišene vrijednosti LDL-kolesterola na razine zabilježene prije početka liječenja. Učinak tih povišenja vrijednosti lipidnih parametara na pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti još nije utvrđen. **Povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza:** Liječenje upadacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom porasta vrijednosti jetrenih enzima u usporedbi s placebom. Vrijednosti jetrenih enzima treba utvrditi na početku liječenja, a zatim u skladu s rutinskim postupcima u sklopu liječenja bolesnika. Preporučuje se odmah istražiti uzroke povišenja vrijednosti jetrenih enzima kako bi se utvrdili mogući slučajevi oštećenja jetre uzrokovano lijekom. Ako se tijekom rutinskih postupaka u sklopu liječenja u bolesnika primijete povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a i posumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom, terapiju upadacitinibom treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi. **Venska tromboembolija:** U kliničkim ispitivanjima upadacitiniba, opaženi su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). U velikom randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, viša stopa VTE-a ovisna o dozi, uključujući DVT i PE, uočena je s tofacitinibom u usporedbi s TNF inhibitorima. U bolesnika s faktorima rizika od kardiovaskularnih ili zloćudnih bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji“ i „Zloćudna bolest“) upadacitinib se smije koristiti samo ako nisu dostupne prikladne zamjenske terapije za liječenje bolesnika. Upadacitinib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim faktorima rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili zloćudne bolesti. Faktori rizika za VTE, izuzev faktora rizika za kardiovaskularne bolesti ili zloćudne bolesti, uključujući prethodne VTE događaje, bolesnike koji su podvrgnuti većem kirurškom zahvatu, imobilizaciju, korištenje kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i nasljedni poremećaj koagulacije. Tijekom liječenja upadacitinibom, bolesnike je potrebno povremeno ponovno procijeniti radi promjene na riziku od VTE-a. Potrebno je odmah procijeniti bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a te prekinuti primjenu upadacitiniba u bolesnika sa sumnjom na VTE, bez obzira na dozu. **Reakcije preosjetljivosti:** U bolesnika koji su primali upadacitinib prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti poput anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi klinički značajna reakcija preosjetljivosti, prekinite liječenje upadacitinibom i uvedite odgovarajuće liječenje (vidjeti SPC dijelove 4.3 i 4.8). **Hipoglikemija u bolesnika liječenih od dijabetesa:** Nakon početka primjene JAK inhibitora uključujući upadacitinib, u bolesnika koji su primali lijekove za dijabetes zabilježena je hipoglikemija. Možda će biti potrebna prilagodba doze lijekova za dijabetes u slučaju pojave hipoglikemije.

Nuspojave: Vrlo česte- infekcije gornjih dišnih putova, akne; **Česte-** bronhitis, herpes zoster, herpes simpleks, folikulitis, gripa, infekcija mokraćnih putova, pneumonija, nemelanomski rak kože, anemija, neutropenija, limfopenija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, kašalj, bol u abdomenu, mučnina, otitisa, osip, umor, preksija, povišene vrijednosti CPK-a u krvi, povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, povećanje tjelesne težine, glavobolja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Njemačka

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: EU/1/19/1404

Način izdavanja: Na recept Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, odobrene od Europske komisije, dostupne i na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove www.ema.europa.eu/ema/. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s onima iz sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).

abbvie

HR-RNQR-240058, travanj 2024.
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

 **RINVOQ**[®]
upadacitinib
MISIJA REMISIJA