VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
RINVOQ 30 mg depottabletter
RINVOQ 45 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

RINVOQ 15 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 45 mg upadacitinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

RINVOQ 15 mg depottabletter

Lilla, 14 x 8 mm, avlange, bikonvekse depottabletter merket med «a15» på den ene siden.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Røde, 14 x 8 mm, avlange, bikonvekse depottabletter merket med «a30» på den ene siden.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Gule til spraglete gule, 14 x 8 mm, avlange, bikonvekse depottabletter merket med «a45» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Revmatoid artritt

RINVOQ er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). RINVOQ kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Psoriasisartritt

RINVOQ er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. RINVOQ kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Aksial spondyloartritt

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA)

RINVOQ er indisert til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt hos voksne pasienter med objektive tegn på inflammasjon, indikert av forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetresonanstomografi (MR), som har hatt utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Ankyloserende spondylitt (AS, radiografisk aksial spondyloartritt)

RINVOQ er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Atopisk dermatitt

RINVOQ er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år, som er kandidater for systemisk behandling.

Ulcerøs kolitt

RINVOQ er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Crohns sykdom

RINVOQ er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med upadacitinib bør initieres og overvåkes av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander der upadacitinib er indisert.

Dosering

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt
Anbefalt dose av upadacitinib er 15 mg én gang daglig.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter med aksial spondyloartritt som ikke har vist klinisk respons etter 16 uker med behandling. Noen pasienter med delvis respons i starten kan respondere bedre etter hvert ved fortsatt behandling utover 16 uker.

Atopisk dermatitt

Voksne
Anbefalt dose av upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand.

- En dose på 15 mg er anbefalt for pasienter med høyere risiko for venøs tromboembolisme (VTE), alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) og malignitet (se pkt. 4.4)
- En dose på 30 mg én gang daglig kan være egnet for pasienter med høy sykdomsbyrde som ikke har høyere risiko for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser og malignitet (se pkt. 4.4) eller pasienter med utilstrekkelig respons på 15 mg én gang daglig.
- Den laveste effektive dosen for å opprettholde respons bør brukes.

For pasienter 65 år og eldre, er den anbefalte dosen 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Ungdom (fra 12 til 17 år)
Anbefalt dose av upadacitinib er 15 mg én gang daglig for ungdom som veier minst 30 kg.

Topikale behandlinger gitt samtidig
Upadacitinib kan brukes samtidig med eller uten topikale kortikosteroider. Topikale kalsineurinhemmere kan brukes til følsomme områder som ansiktet, halsen og intertriginøse og genitale områder.

Det bør vurderes å seponere behandlingen med upadacitinib hos pasienter som ikke har noen terapeutisk nytte etter 12 uker med behandling.

Ulcerøs kolitt

Induksjon
Anbefalt induksjonsdose av upadacitinib er 45 mg én gang daglig i 8 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte innen uke 8, kan upadacitinib 45 mg én gang daglig fortsettes i ytterligere 8 uker (se pkt. 4.8 og 5.1). Upadacitinib bør seponeres hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte innen uke 16.

Vedlikehold
Anbefalt vedlikeholdsdose av upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand:

- En dose på 15 mg er anbefalt for pasienter med høyere risiko for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser og malignitet (se pkt. 4.4).
- En dose på 30 mg én gang daglig kan være egnet for noen pasienter, for eksempel de med høy sykdomsbyrde eller som trenger 16 ukers induksjonsbehandling som ikke har høyere risiko for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser og malignitet (se pkt. 4.4), eller som ikke viser tilstrekkelig terapeutisk nytte ved 15 mg én gang daglig.
- Den laveste effektive dosen for å opprettholde respons bør brukes.

For pasienter 65 år og eldre er den anbefalte dosen 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som har respondert på behandling med upadacitinib, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standard behandling.

Crohns sykdom

Induksjon
Anbefalt induksjonsdose av upadacitinib er 45 mg én gang daglig i 12 uker. For pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig terapeutisk nytte etter de første 12 ukene med induksjonsbehandling, kan forlenget induksjon i ytterligere 12 uker med en dose på 30 mg én gang daglig vurderes. Hos disse pasientene bør upadacitinib seponeres dersom det ikke vises tegn på terapeutisk nytte etter 24 uker med behandling.

Vedlikehold
Anbefalt vedlikeholdsdose av upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang daglig, basert på den enkelte pasientens tilstand:

- En dose på 15 mg er anbefalt for pasienter med høyere risiko for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser og malignitet (se pkt. 4.4).
- En dose på 30 mg én gang daglig kan være egnet for pasienter med høy sykdomsbyrde som ikke har høyere risiko for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser og malignitet (se pkt. 4.4), eller som ikke viser tilstrekkelig terapeutisk nytte ved 15 mg én gang daglig.
- Den laveste effektive dosen for å opprettholde respons bør brukes.

For pasienter 65 år og eldre er den anbefalte vedlikeholdsdosen 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som har respondert på behandling med upadacitinib, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standard behandling.

Interaksjoner

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som får sterke hemmere av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketokonazol, klaritromycin), er den anbefalte induksjonsdosen 30 mg én gang daglig og den anbefalte vedlikeholdsdosen er 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Initiering av dose

Behandling skal ikke initieres hos pasienter med et absolutt lymfocyttall (ALC) som er < 0,5 x 10^9 celler/l, et absolutt nøytrofiltall (ANC) som er < 1 x 10^9 celler/l, eller som har hemoglobin (Hb)-nivåer som er < 8 g/dl (se pkt. 4.4 og 4.8).

Doseringsavbrudd

Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen avbrytes frem til infeksjonen er under kontroll.

Doseringsavbrudd kan være nødvending ved kontroll av laboratorieabnormaliteter som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1 Laboratorieverdier og overvåkingsveiledning

Laboratorieverdi	Tiltak	Overvåkingsveiledning
Absolutt nøytrofiltall (ANC)	Behandling bør avbrytes hvis ANC er < 1 x 10^9 celler/l og kan starte opp igjen når ANC er tilbake over denne verdien	Evaluer ved baseline og deretter senest 12 uker etter oppstart av behandling. Evaluer deretter i henhold til individuell pasientoppfølging.
Absolutt lymfocyttall (ALC)	Behandling bør avbrytes hvis ALC er < 0,5 x 10^9 celler/l og kan starte opp igjen når ALC er tilbake over denne verdien	
Hemoglobin (Hb)	Behandling bør avbrytes hvis Hb er < 8 g/dl og kan starte opp igjen når Hb er tilbake over denne verdien	
Hepatiske transaminaser	Behandling bør midlertidig avbrytes ved mistanke om legemiddelindusert leverskade	Evaluer ved baseline og deretter i henhold til rutinemessig pasientbehandling.
Lipider	Pasienter bør behandles i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi	Evaluer 12 uker etter oppstart av behandling, og deretter i henhold til internasjonale kliniske retningslinjer for hyperlipidemi

Spesielle populasjoner

Eldre
Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt
Det er begrenset mengde data hos pasienter 75 år og eldre.

Atopisk dermatitt
For atopisk dermatitt anbefales ikke doser høyere enn 15 mg én gang daglig hos pasienter 65 år og eldre (se pkt. 4.8).

Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom
For ulcerøs kolitt og Crohns sykdom anbefales ikke doser høyere enn 15 mg én gang daglig for vedlikeholdsbehandling hos pasienter 65 år og eldre (se pkt. 4.8). Sikkerhet og effekt av upadacitinib hos pasienter 75 år og eldre har ennå ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset mengde data på bruk av upadacitinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Upadacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som beskrevet i tabell 2. Bruk av upadacitinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt og er derfor ikke anbefalt for bruk hos disse pasientene.

Tabell 2 Anbefalt dose for alvorlig nedsatt nyrefunksjon[a]

Terapeutisk indikasjon	**Anbefalt dose én gang daglig**
Revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt, atopisk dermatitt	15 mg
Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom	Induksjon: 30 mg
	Vedlikehold: 15 mg
[a]estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) 15 til < 30 ml/min/1,73 m^2	

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Upadacitinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av RINVOQ hos barn med atopisk dermatitt under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Ingen data om klinisk eksponering er tilgjengelig for ungdom < 40 kg (se pkt. 5.2).

Sikkerhet og effekt av RINVOQ hos barn og ungdom med revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i alderen 0 til under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

RINVOQ skal tas oralt én gang daglig med eller uten mat, og kan tas når som helst på dagen. Tablettene bør svelges hele og skal ikke deles, knuses eller tygges for å sikre at hele dosen blir riktig levert.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose eller aktive alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Upadacitinib bør kun brukes dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige hos pasienter:
- 65 år og eldre,
- pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (slik som nåværende eller tidligere langtidsrøykere),
- pasienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks. nåværende malignitet eller tidligere malignitet)

Bruk hos pasienter 65 år og eldre

Med hensyn til den økte risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser, maligniteter, alvorlige infeksjoner og dødelighet av alle årsaker hos pasienter 65 år og eldre, som observert i en stor randomisert studie for tofacitinib (en annen Janus-kinase (JAK)-hemmer), bør upadacitinib kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige.

Hos pasienter 65 år og eldre er det en økt risiko for bivirkninger med upadacitinib 30 mg én gang daglig. Følgelig er den anbefalte dosen for langtidsbruk i denne pasientpopulasjonen 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunsupprimerende legemidler

Kombinasjon med andre potente immunsupprimerende legemidler, slik som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus og biologiske DMARDs eller andre JAK-hemmere, har ikke blitt undersøkt i kliniske studier, og kombinasjon anbefales ikke da en risiko for additiv immunsuppresjon ikke kan utelukkes.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner er blitt rapportert hos pasienter som har fått upadacitinib. De hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonene med upadacitinib inkluderte lungebetennelse og cellulitt (se pkt. 4.8). Tilfeller av bakteriell meningitt og sepsis har blitt rapportert hos pasienter som mottar upadacitinib. Blant opportunistiske infeksjoner ble tuberkulose, multidermatomal herpes zoster, oral/øsofageal candidainfeksjon og kryptokokkose rapportert ved bruk av upadacitinib.

Upadacitinib skal ikke initieres hos pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon, inkludert lokaliserte infeksjoner.

Risiko og nytte av behandling med upadacitinib vurderes før oppstart hos pasienter:

- med kronisk eller tilbakevendende infeksjon
- som har vært eksponert for tuberkulose
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon
- som har bodd eller reist i områder med endemisk tuberkulose eller endemisk mykose, eller
- som har underliggende tilstander som kan predisponere dem for infeksjon.

Pasienter bør monitoreres nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med upadacitinib. Dersom en pasient utvikler en alvorlig eller opportunistisk infeksjon, bør behandling med upadacitinib avbrytes. Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med upadacitinib bør raskt gjennomgå en fullstendig diagnostisk undersøkelse tilpasset immunsupprimerte pasienter, egnet antimikrobiell behandling bør initieres, pasienten bør monitoreres nøye, og behandling med upadacitinib bør opphøre dersom pasienten ikke responderer på antimikrobiell behandling. Behandling med upadacitinib kan gjenopptas straks infeksjonen er under kontroll.

En høyere frekvens av alvorlige infeksjoner ble observert med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg.

Ettersom det er en høyere insidens av infeksjoner hos eldre og hos diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes. Hos pasienter 65 år og eldre, bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige (se pkt. 4.2).

Tuberkulose

Pasienter bør undersøkes for tuberkulose før oppstart av behandling med upadacitinib. Upadacitinib skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling mot tuberkulose bør vurderes før initiering av upadacitinib hos pasienter med tidligere ubehandlet, latent tuberkulose eller hos pasienter med risikofaktorer for tuberkuloseinfeksjon.

Det anbefales at en spesialist med erfaring innen tuberkulosebehandling konsulteres, før en beslutning tas om initiering av behandling mot tuberkulose er egnet for den enkelte pasient.

Pasienter bør overvåkes for utvikling av tegn og symptomer på tuberkulose, inkludert pasienter som har testet negativt for latent tuberkuloseinfeksjon før oppstart av behandling.

Reaktivering av virus

Reaktivering av virus, inkludert tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster), er blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Risikoen for herpes zoster ser ut til å være høyere hos japanske pasienter behandlet med upadacitinib. Dersom en pasient utvikler herpes zoster bør det vurderes om behandling med upadacitinib skal avbrytes inntil hendelsen går over.

Screening for virushepatitt og monitorering for reaktivering bør utføres før oppstart av og under behandling med upadacitinib. Pasienter som testet positivt for antistoff mot hepatitt C og hepatitt C-virus-RNA ble ekskludert fra kliniske studier. Pasienter som testet positivt for hepatitt B-overflateantigen eller hepatitt B-virus-DNA ble ekskludert fra kliniske studier. Dersom hepatitt B-virus-DNA påvises under behandling med upadacitinib, bør en leverspesialist konsulteres.

Vaksinasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data på responsen fra vaksinasjon med levende vaksiner hos pasienter som får upadacitinib. Bruk av levende, svekkede vaksiner under eller umiddelbart før behandling med upadacitinib anbefales ikke. Før behandlingsoppstart med upadacitinib er det anbefalt at pasienter vaksineres i henhold til gjeldende vaksinasjonsprogram, inkludert profylaktisk vaksinasjon mot zoster (se pkt. 5.1 for data på adjuvantert rekombinant glykoprotein E herpes zoster vaksine og inaktivert konjugert pneumokokkpolysakkaridvaksine (13-valent, adsorbert) og samtidig bruk med upadacitinib).

Malignitet

Lymfom og andre maligniteter har blitt rapportert hos pasienter som får JAK-hemmere, inkludert upadacitinib.

I en stor randomisert aktiv-kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter med revmatoid artritt, 50 år og eldre med minst én tilleggs kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av maliginitet, spesielt lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft («non-melanoma skin cancer» (NMSC)) med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere.

En høyere frekvens av malignitet ble observert med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg.

Hos pasienter 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrøykere, eller med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks nåværende malignitet eller tidligere malignitet), bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige.

Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft er blitt rapportert hos pasienter behandlet med upadacitinib (se pkt. 4.8). En høyere frekvens av ikke-melanom hudkreft har blitt observert med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg. Regelmessige hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, spesielt hos de som har risikofaktorer for hudkreft.

Hematologiske abnormaliteter

Absolutt nøytrofiltall (ANC) < 1 x 10^9 celler/liter, absolutt lymfocyttall (ALC) < 0,5 x 10^9 celler/liter og hemoglobin < 8 g/dl ble rapportert hos ≤ 1 % av pasienter i kliniske studier (se pkt. 4.8). Hos pasienter hvor ANC < 1 x 10^9 celler/liter, ALC < 0,5 x 10^9 celler/liter eller hemoglobin < 8 g/dl observeres under rutinemessig pasientoppfølging, skal behandling ikke initieres eller bør midlertidig avbrytes (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforering

Tilfeller av divertikulitt og gastrointestinal perforering er blitt rapportert i kliniske studier og fra kilder etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Upadacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mulig risiko for gastrointestinal perforering (f.eks. pasienter med divertikkelsykdom, tidligere divertikulitt eller som bruker ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), kortikosteroider eller opioider). Pasienter med aktiv Crohns sykdom har økt risiko for å utvikle intestinal perforering. Pasienter som viser nye abdominale tegn og symptomer bør raskt vurderes for tidlig identifisering av divertikulitt eller gastrointestinal perforering.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser

Alvorlige kardiovaskulære hendelser er blitt observert i kliniske studier med upadacitinib.

I en stor randomisert aktiv-kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter med revmatoid artritt, 50 år og eldre med minst én tilleggs kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av alvorlige kardiovaskulære hendelser, definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Derfor, hos pasienter 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige.

Lipider

Behandling med upadacitinib ble forbundet med doseavhengige økninger i lipidparametre, inkludert totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet) (se pkt. 4.8). Som respons på statinbehandlingen, sank økningene i LDL-kolesterolet tilsvarende nivåer før behandlingsstart, selv om dataene er begrenset. Effekten av disse økningene i lipidparametre på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2 for monitoreringsveiledning).

Økninger av hepatiske transaminaser

Behandling med upadacitinib ble forbundet med en økt forekomst av forhøyede leverenzymverdier sammenlignet med placebo.

Evaluer ved baseline og deretter i henhold til rutinemessig pasientbehandling. Årsaken til forhøyede leverenzymverdier bør undersøkes umiddelbart for å identifisere potensielle tilfeller av legemiddelindusert leverskade.

Hvis en økning i alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) blir observert under rutinemessig pasientbehandling og legemiddelindusert leverskade mistenkes, bør behandling med upadacitinib avbrytes inntil denne diagnosen er ekskludert.

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av dyp venetrombose og lungeemboli er blitt observert i kliniske studier med upadacitinib.

I en stor randomisert aktiv-kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter med revmatoid artritt, 50 år og eldre med minst én tilleggs kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig høyere frekvens av venøs tromboembolisme inkludert dyp venetrombose og lungeemboli med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller med risikofaktorer for malignitet (se også pkt. 4.4 «Alvorlige kardiovaskulære hendelser»), bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige.

Hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme utenom kardiovaskulære risikofaktorer eller risikofaktorer for malignitet, bør upadacitinib brukes med forsiktighet. Risikofaktorer for venøs tromboembolisme andre enn kardiovaskulære risikofaktorer eller risikofaktorer for malignitet, inkluderer tidligere venøs tromboembolisme, pasienter som skal gjennomgå større kirurgisk behandling, immobilisering, bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler eller hormonell substitusjonsbehandling og arvelig koagulasjonsforstyrrelse. Pasienter bør reevalueres jevnlig under behandling med upadacitinib for å vurdere endringer i risiko for venøs tromboembolisme. Evaluer umiddelbart pasienter med tegn og symptomer på venøs tromboembolisme, og avslutt behandling med upadacitinib hos pasienter med mistanke om venøs tromboembolisme, uavhengig av dose.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner slik som anafylaksi og angioødem har blitt rapportert hos pasienter som får upadacitinib. Dersom en klinisk relevant overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal behandling med upadacitinib avsluttes og passende behandling igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hypoglykemi hos pasienter behandlet for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter induksjon av JAK-hemmere, inkludert upadacitinib, hos pasienter som får legemidler mot diabetes. Dosejustering av antidiabetika kan være nødvendig i tilfeller der hypoglykemi oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers potensiale til å påvirke farmakokinetikken til upadacitinib

Upadacitinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Plasmaeksponering for upadacitinib kan derfor påvirkes av legemidler som er sterke hemmere eller induktorer av CYP3A4.

Samtidig administrering med CYP3A4-hemmere

Eksponeringen for upadacitinib øker ved samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin og grapefrukt). I en klinisk studie resulterte samtidig administrering av upadacitinib og ketokonazol i en økning av upadacitinibs C_{max} og AUC på hhv. 70 % og 75 %. Upadacitinib 15 mg én gang daglig bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får varig behandling med sterke CYP3A4-hemmere. Upadacitinib 30 mg én gang daglig anbefales ikke for pasienter med atopisk dermatitt som får kronisk behandling med sterke CYP3A4-hemmere. For pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som bruker sterke CYP3A4-hemmere, er den anbefalte induksjonsdosen 30 mg én gang daglig og den anbefalte vedlikeholdsdosen er 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.2). Ved langtidsbruk bør alternativer til sterke CYP3A4-hemmere vurderes. Mat og drikke som inneholder grapefrukt, bør unngås under behandling med upadacitinib.

Samtidig administrering med CYP3A4-induktorer

Eksponeringen for upadacitinib reduseres ved samtidig administrering med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampin og fenytoin). Dette kan føre til redusert terapeutisk effekt av upadacitinib. I en klinisk studie resulterte samtidig administrering av upadacitinib etter gjentatt dosering med rifampicin (sterk CYP3A-induktor) i en reduksjon av upadacitinibs C_{max} og AUC på hhv. omtrent 50 % og 60 %. Pasienter bør monitoreres for endringer i sykdomsaktivitet dersom upadacitinib gis i kombinasjon med sterke CYP3A4-induktorer.

Metotreksat og pH-modifiserende legemidler (f.eks. antacider eller protonpumpehemmere) har ingen effekt på plasmaeksponeringen for upadacitinib.

Upadacitinib sitt potensiale til å påvirke andre legemidlers farmakokinetikk

Gjentatt administrering av upadacitinib 30 mg eller 45 mg én gang daglig til friske frivillige hadde begrenset effekt på plasmaeksponeringen (24–26 % reduksjon i midazolam AUC og C_{max}) for midazolam (sensitivt substrat for CYP3A). Dette indikerer at upadacitinib 30 mg eller 45 mg én gang daglig kan ha en svak induserende effekt på CYP3A. I en klinisk studie ble AUC for rosuvastatin og atorvastatin redusert med hhv. 33 % og 23%, og C_{max} for rosuvastatin ble redusert med 23 % etter gjentatt administrering av upadacitinib 30 mg én gang daglig til friske frivillige. Upadacitinib hadde ingen relevant effekt på C_{max} for atorvastatin eller på plasmaeksponering for ortohydroksyatorvastatin (hovedmetabolitten til atorvastatin). Gjentatt administrering av upadacitinib 45 mg én gang daglig til friske frivillige førte til en begrenset økning i AUC og C_{max} for dekstrometorfan (sensitivt substrat for CYP2D6) med hhv. 30 % og 35 %, noe som indikerer at upadacitinib 45 mg én gang daglig har en svak hemmende effekt på CYP2D6. Ingen dosejustering er anbefalt for CYP3A-substrater, CYP2D6-substrater, rosuvastatin eller atorvastatin, når disse gis i kombinasjon med upadacitinib.

Upadacitinib har ingen relevant effekt på plasmaeksponering for etinyløstradiol, levonorgestrel, metotreksat eller legemidler som er substrater for metabolisering av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 uker etter den siste dosen av upadacitinib. Kvinnelige pediatriske pasienter og/eller deres foreldre/omsorgspersoner bør informeres om behovet for å kontakte behandlende lege når pasienten opplever menarke under behandling med upadacitinib.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av upadacitinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Upadacitinib var teratogent hos rotter og kaniner, med påvirkning i beinvev hos rottefostre og i hjertet hos kaninfostre ved eksponering *in utero*.

Upadacitinib er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis pasienten blir gravid under behandling med upadacitinib, skal pasienten og partner informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om upadacitinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av upadacitinib i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Upadacitinib skal ikke brukes ved amming. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med upadacitinib skal seponeres.

Fertilitet

Effekten av upadacitinib på human fertilitet er ikke blitt evaluert. Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Upadacitinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I placebokontrollerte kliniske studier med revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 2 % av pasientene i minst én av indikasjonene med høyest frekvens blant indikasjonene presentert) med 15 mg upadacitinib øvre luftveisinfeksjoner (19,5 %), økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet (8,6 %), økt alanin aminotransferase (4,3 %), bronkitt (3,9 %), kvalme (3,5 %), nøytropeni (2,8 %), hoste (2,2 %), økt aspartat aminotransferase (2,2 %) og hyperkolesterolemi (2,2 %).

I placebokontrollerte kliniske studier med atopisk dermatitt var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 2 % av pasientene) med 15 mg eller 30 mg upadacitinib øvre luftveisinfeksjon (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), hodepine (6,3 %), økt CPK i blodet (5,5 %), hoste (3,2 %), follikulitt (3,2 %), smerte i abdomen (2,9 %), kvalme (2,7 %), nøytropeni (2,3 %), pyreksi (2,1 %) og influensa (2,1 %).

I de placebokontrollerte induksjons- og vedlikeholdsstudiene med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 3 % av pasientene) med 45 mg, 30 mg eller 15 mg upadacitinib øvre luftveisinfeksjon (19,9 %), pyreksi (8,7 %), økt CPK i blodet (7,6 %), anemi (7,4 %), hodepine (6,6 %), akne (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), nøytropeni (6,0 %), utslett (5,2 %), pneumoni (4,1 %), hyperkolesterolemi (4,0 %), bronkitt (3,9 %), økt aspartat aminotransferase (3,9 %), fatigue (3,9 %), follikulitt (3,6 %), økt alanin aminotransferase (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) og influensa (3,2 %).

De mest vanlige alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen til upadacitinib ved langvarig behandling var generelt lik sikkerhetsprofilen under den placebokontrollerte perioden for alle indikasjoner.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkningsliste er basert på erfaring fra kliniske studier.
Bivirkningsfrekvensen oppført i tabellen nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100). Frekvensene i tabell 3 er basert på den høyeste forekomsten av bivirkninger rapportert med RINVOQ i kliniske studier med revmatologisk sykdom (15 mg), atopisk dermatitt (15 mg og 30 mg), ulcerøs kolitt (15 mg, 30 mg og 45 mg) eller Crohns sykdom (15 mg, 30 mg og 45 mg). Når det ble observert vesentlige forskjeller i frekvens mellom indikasjoner, er disse presentert i fotnoter under tabellen.

Tabell 3 Bivirkninger

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner[a]	Bronkitt[a,b] Herpes zoster[a] Herpes simplex[a] Follikulitt Influensa Urinveisinfeksjon Pneumoni[a,h]	Oral candidainfeksjon Divertikulitt Sepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Ikke-melanom hudkreft[f]	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi[a] Nøytropeni[a] Lymfopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Urtikaria[c,g]	Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner[a,e]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkolesterolemi[a,b] Hyperlipidemi[a,b]	Hypertriglyseridemi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste	
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter[a,d] Kvalme	Gastrointestinal perforering[i]
Hud- og underhudssykdommer	Akne[a,c,d,g]	Utslett[a]	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Pyreksi	
Undersøkelser		Økt CPK i blod Økt ALAT[b] Økt ASAT[b] Vektøkning[g]	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		Hodepine[a]	

[a] Presentert som gruppert begrep
[b] I studier med atopisk dermatitt var frekvensen av bronkitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, økt ALAT og økt ASAT mindre vanlige.
[c] I studier med revmatologisk sykdom var frekvensen vanlige for akne og mindre vanlige for urtikaria.
[d] I studier med ulcerøs kolitt var frekvensen vanlige for akne, abdominale smerter var mindre vanlige for upadacitinib enn for placebo.
[e] Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon og angioødem
[f] De fleste hendelsene er rapportert som basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom i huden
[g] Ved Crohns sykdom var frekvensen vanlige for akne og mindre vanlige for urtikaria og vektøkning.
[h] Pneumoni var vanlige ved Crohns sykdom og mindre vanlige ved de andre indikasjonene.
[i] Frekvensen er basert på kliniske studier for Crohns sykdom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Revmatoid artritt

Infeksjoner

I placebokontrollerte kliniske studier med DMARDs som grunnbehandling var infeksjonsfrekvensen 27,4 % i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg, sammenlignet med 20,9 % i placebogruppen. I kontrollerte studier med metotreksat (MTX) var infeksjonsfrekvensen 19,5 % i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg som monoterapi, sammenlignet med 24,0 % i MTX-gruppen. I gruppen som fikk upadacitinib 15 mg var den samlede langtidsfrekvensen av infeksjoner 93,7 hendelser per 100 pasientår på tvers av alle fem kliniske fase III-studier (2630 pasienter).

I placebokontrollerte kliniske studier med DMARDs som grunnbehandling var frekvensen av alvorlige infeksjoner 1,2 % i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg, sammenlignet med 0,6 % i placebogruppen. I kontrollerte studier med MTX var frekvensen av alvorlige infeksjoner 0,6 % i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg som monoterapi, sammenlignet med 0,4 % i MTX-gruppen. I gruppen som fikk upadacitinib 15 mg var den samlede langtidsfrekvensen av alvorlige infeksjoner 3,8 hendelser per 100 pasientår på tvers av alle fem kliniske fase III-studier. Den vanligste alvorlige infeksjonen var pneumoni. Forekomsten av alvorlige infeksjoner forble stabil ved langtidseksponering.

Opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose)

I placebokontrollerte kliniske studier med DMARDs som grunnbehandling var frekvensen av opportunistiske infeksjoner 0,5 % i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg, sammenlignet med 0,3 % i placebogruppen. I kontrollerte studier med MTX var det ingen tilfeller av opportunistiske infeksjoner i løpet av 12/14 uker hos gruppen som fikk upadacitinib 15 mg som monoterapi og 0,2 % i MTX-gruppen. I gruppen som fikk upadacitinib 15 mg var den samlede langtidsfrekvensen av opportunistiske infeksjoner 0,6 hendelser per 100 pasientår på tvers av alle fem kliniske fase III-studier.

I gruppen som fikk upadacitinib 15 mg, var den samlede langtidsfrekvensen av herpes zoster 3,7 hendelser per 100 pasientår på tvers av alle fem kliniske fase 3-studier. De fleste tilfellene av herpes zoster innebar et enkelt dermatom og var ikke alvorlig.

Økninger av hepatiske transaminaser

I placebokontrollerte studier med DMARDs som grunnbehandling i opptil 12/14 uker, ble økninger i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) til ≥ 3 x øvre normalgrense (ULN) ved minst én måling observert hos hhv. 2,1 % og 1,5 % av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg, sammenlignet med 1,5 % og 0,7 % av pasientene behandlet med placebo. De fleste tilfeller av økninger i hepatiske transaminaser var asymptomatiske og forbigående.

I kontrollerte studier med MTX i opptil 12/14 uker, ble økninger i ALAT og ASAT til ≥ 3 x ULN ved minst én måling observert hos hhv. 0,8 % og 0,4 % av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg, sammenlignet med 1,9 % og 0,9 % av pasientene behandlet med MTX.

Mønsteret og forekomsten av økninger i ALAT/ASAT forble stabil over tid, inkludert i langtids forlengelsesstudier.

Lipidøkninger

Behandling med upadacitinib 15 mg ble forbundet med økninger i lipidparametre, inkludert totalkolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. Det var ingen endring i LDL/HDL-ratioen. Økninger ble observert ved 2. til 4. behandlingsuke og forble stabile ved langtidsbehandling. Blant pasienter i kontrollerte studier med verdier under spesifiserte grenser ved baseline, ble følgende frekvenser av pasienter observert å endre verdi til over de spesifiserte grensene ved minst én anledning i løpet av 12/14 uker (inkludert pasienter med én isolert verdistigning):

- Totalkolesterol ≥ 5,17 mmol/liter (200 mg/dl): hhv. 62 % vs. 31 % i gruppene upadacitinib 15 mg og placebo
- LDL-kolesterol ≥ 3,36 mmol/liter (130 mg/dl): hhv. 42 % vs. 19 % i gruppene upadacitinib 15 mg og placebo
- HDL-kolesterol ≥ 1,03 mmol/liter (40 mg/dl): hhv. 89 % vs. 61 % i gruppene upadacitinib 15 mg og placebo
- Triglyserider ≥ 2,26 mmol/liter (200 mg/dl): hhv. 25 % vs. 15 % i gruppene upadacitinib 15 mg og placebo

Kreatinfosfokinase (CPK)

I placebokontrollerte studier med DMARDs som grunnbehandling i opptil 12/14 uker, ble økninger i CPK-verdier observert. I løpet av 12/14 uker ble økninger i CPK til > 5 x øvre normalgrense (ULN) rapportert hos hhv. 1,0 % og 0,3 % av pasientene i gruppene behandlet med upadacitinib 15 mg og placebo. De fleste økninger > 5 x ULN var forbigående og krevde ikke behandlingsavbrudd. Gjennomsnittlige CPK-verdier økte i løpet av 4 uker med en gjennomsnittlig økning på 60 enheter/liter ved uke 12 og forble deretter stabile ved en økt verdi, inkludert ved forlenget behandling.

Nøytropeni

I placebokontrollerte studier med DMARDs som grunnbehandling i opptil 12/14 uker, forekom reduksjon i nøytrofiltall under 1 x 10^9 celler/l ved minst én måling hos hhv. 1,1 % og < 0,1 % av pasientene i gruppene behandlet med upadacitinib 15 mg og placebo. I kliniske studier ble behandlingen avbrutt som respons på ANC < 1 x 10^9 celler/l (se pkt. 4.2). Reduksjonen i gjennomsnittlig nøytrofiltall foregikk over 4 til 8 uker. Reduksjonene i nøytrofiltall forble stabile ved en lavere verdi enn ved baseline over tid, inkludert ved forlenget behandling.

Psoriasisartritt

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv psoriasisartritt behandlet med upadacitinib 15 mg, var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt. Det ble observert en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner (hhv. 2,6 hendelser per 100 pasientår og 1,3 hendelser per 100 pasientår) og stigning i levertransaminaser (ALAT-stigning grad 3 og høyere forekomst, hhv. 1,4 % og 0,4 %) hos pasienter behandlet med upadacitinib i kombinasjon med MTX-behandling sammenlignet med pasienter som fikk monoterapi.

Aksial spondyloartritt

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv aksial spondyloartritt behandlet med upadacitinib 15 mg, var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt. Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert.

Atopisk dermatitt

Infeksjoner

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene var infeksjonsfrekvensen i løpet av 16 uker 39 % og 43 % hos gruppene som fikk hhv. upadacitinib 15 mg og 30 mg, sammenlignet med 30 % i placebogruppen. I gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var forekomsten av infeksjoner over tid hhv. 98,5 og 109,6 hendelser per 100 pasientår.

I placebokontrollerte kliniske studier var frekvensen av alvorlige infeksjoner i løpet av 16 uker 0,8 % og 0,4 % hos gruppene som fikk hhv. upadacitinib 15 mg og 30 mg, sammenlignet med 0,6 % i placebogruppen. I gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var forekomsten av alvorlige infeksjoner over tid hhv. 2,3 og 2,8 hendelser per 100 pasientår.

Opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose)

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene var alle rapporterte opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose og herpes zoster) eczema herpeticum. Frekvensen av eczema herpeticum i løpet av 16 uker var 0,7 % og 0,8 % hos gruppene som fikk hhv. upadacitinib 15 mg og 30 mg, sammenlignet med 0,4 % i placebogruppen. I gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var forekomsten av eczema herpeticum over tid hhv. 1,6 og 1,8 hendelser per 100 pasientår. Ett tilfelle av øsofageal candidasis ble rapportert med upadacitinib 30 mg.

I gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var forekomsten av herpes zoster over tid hhv. 3,5 og 5,2 hendelser per 100 pasientår. De fleste tilfellene av herpes zoster innebar et enkelt dermatom og var ikke alvorlig.

Unormale laboratorieverdier

Doseavhengige endringer i økt ALAT og/eller økt ASAT (≥ 3 x ULN), lipidparametre, CPK-verdier (> 5 x ULN) og nøytropeni *(*ANC < 1 x 10^9 celler/l) forbundet med upadacitinibbehandling var lik det som ble observert i de kliniske studiene med revmatologisk sykdom.

Små økninger i LDL-kolesterol ble observert etter uke 16 i studier med atopisk dermatitt.

Ulcerøs kolitt

Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med ulcerøs kolitt var generelt konsistent med den som ble observert hos pasienter med revmatoid artritt.

En høyere frekvens av herpes zoster ble observert med en induksjonsbehandlingsperiode på 16 uker vs. 8 uker.

Infeksjoner

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene var infeksjonsfrekvensen over 8 uker i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg sammenlignet med placebogruppen hhv. 20,7 % og 17,5 %. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien var infeksjonsfrekvensen over 52 uker i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hhv. 38,4 % og 40,6 %, sammenlignet med 37,6 % i placebogruppen. Langtidsfrekvensen av infeksjoner for upadacitinib 15 mg og 30 mg var hhv. 73,8 og 82,6 hendelser per 100 pasientår.

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene var frekvensen av alvorlig infeksjon over 8 uker 1,3 % i både gruppen som fikk upadacitinib 45 mg, og placebogruppen. Ingen ytterligere alvorlige infeksjoner ble observert i løpet av 8 ukers utvidet behandling med upadacitinib 45 mg. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien var frekvensen av alvorlig infeksjon over 52 uker i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hhv. 3,2 % og 2,4 %, sammenlignet med 3,3 % i placebogruppen. Langtidsfrekvensen av alvorlige infeksjoner for gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var hhv. 4,1 og 3,9 hendelser per 100 pasientår. Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i induksjons- og vedlikeholdsfasene var covid-19-lungebetennelse.

Opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose)

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene over 8 uker var frekvensen av opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose og herpes zoster) 0,4 % i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg, og 0,3 % i placebogruppen. Ingen ytterligere opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose og herpes zoster) ble observert i løpet av 8 ukers utvidet behandling med upadacitinib 45 mg. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien over 52 uker var frekvensen av opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose og herpes zoster) i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hhv. 0,8 % og 0,4 %, sammenlignet med 0,8 % i placebogruppen. Langtidsfrekvensen av opportunistiske infeksjoner (unntatt tuberkulose og herpes zoster) for gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var hhv. 0,6 og 0,3 hendelser per 100 pasientår.

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene over 8 uker var infeksjonsfrekvensen av herpes zoster 0,6 % i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg, og 0 % i placebogruppen. Frekvensen av herpes zoster var 3,9 % over 16 ukers behandling med upadacitinib 45 mg. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien over 52 uker var frekvensen av herpes zoster i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hhv. 4,4 % og 4,0 %, sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Langtidsfrekvensen av herpes zoster for gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg var hhv. 5,7 og 6,3 hendelser per 100 pasientår.

Unormale laboratorieverdier

I induksjons- og vedlikeholdsstudiene var laboratorieendringene i økt ALAT og/eller økt ASAT ($\geq$ 3 x ULN), CPK-verdier (> 5 x ULN) og nøytropeni (ANC < 1 x 10^9 celler/l) forbundet med upadacitinibbehandling generelt lik det som ble observert i kliniske studier av revmatologisk sykdom og atopisk dermatitt. Doseavhengige endringer for disse laboratorieparameterne forbundet med 15 mg og 30 mg upadacitinibbehandling ble observert.

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene i opptil 8 uker forekom reduksjoner i antall lymfocytter under 0,5 x 10^9 celler/l i minst én måling hos 2,0 % og 0,8 % av pasientene i hhv. upadacitinib 45 mg- og placebogruppene. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien i opptil 52 uker forekom reduksjoner i antall lymfocytter under 0,5 x 10^9 celler/l i minst én måling hos 1,6 %, 0,8 % og 0,8 % av pasientene i

hhv. upadacitinib 15 mg-, 30 mg- og placebogruppene. I kliniske studier ble behandlingen avbrutt som respons på ALC < 0,5 x 10^9 celler/l (se pkt. 4.2). Ingen merkbare gjennomsnittlige endringer i lymfocyttall ble observert under upadacitinibbehandling over tid.

Økninger i lipidparametere ble observert etter 8 ukers behandling med upadacitinib 45 mg og forble generelt stabile ved langtidsbehandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg. Blant pasienter i de placebokontrollerte induksjonsstudiene med verdier under spesifiserte grenser ved baseline, ble følgende frekvenser av pasienter observert å endre verdi til over de spesifiserte grensene ved minst én anledning i løpet av 8 uker (inkludert pasienter med én isolert verdistigning):

- Totalkolesterol ≥ 5,17 mmol/liter (200 mg/dl): hhv. 49 % vs. 11 % i gruppene upadacitinib 45 mg og placebo
- LDL-kolesterol ≥ 3,36 mmol/liter (130 mg/dl): hhv. 27 % vs. 9 % i gruppene upadacitinib 45 mg og placebo
- HDL-kolesterol ≥ 1,03 mmol/liter (40 mg/dl): hhv. 79 % vs. 36 % i gruppene upadacitinib 45 mg og placebo
- Triglyserider ≥ 2,26 mmol/liter (200 mg/dl): hhv. 6 % vs. 4 % i gruppene upadacitinib 45 mg og placebo

Crohns sykdom

Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med Crohns sykdom behandlet med upadacitinib var generelt konsistent med den kjente sikkerhetsprofilen til upadacitinib.

Alvorlige infeksjoner

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene var frekvensen av alvorlig infeksjon over 12 uker i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg og placebogruppen hhv. 1,9 % og 1,7 %. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien var frekvensen av alvorlig infeksjon over 52 uker i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hhv. 3,2 % og 5,7 %, sammenlignet med 4,5 % i placebogruppen. Langtidsfrekvensen av alvorlige infeksjoner i gruppene som fikk upadacitinib 15 mg og 30 mg hos pasienter som responderte på upadacitinib 45 mg som induksjonsbehandling var hhv. 5,1 og 7,3 hendelser per 100 pasientår. Den hyppigst rapporterte alvorlige infeksjonen i induksjons- og vedlikeholdsstudiene var gastrointestinale infeksjoner.

Gastrointestinale perforeringer

Under den placebokontrollerte perioden i de kliniske fase 3 induksjonsstudiene, ble gastrointestinal perforering rapportert hos 1 pasient (0,1 %) som ble behandlet med upadacitinib 45 mg og ingen pasienter på placebo gjennom 12 uker. Hos alle pasienter behandlet med upadacitinib 45 mg (n=938) under induksjonsstudiene, ble gastrointestinal perferorering rapportert hos 4 pasienter (0,4 %).

I den langtids placebokontrollerte perioden, ble gastrointestinal perforering rapportert hos 1 pasient behandlet med placebo (0,7 per 100 pasientår), 1 pasient på upadacitinib 15 mg (0,4 per 100 pasientår) og 1 pasient på upadacitinib 30 mg (0,4 per 100 pasientår). Hos alle pasienter som fikk tilleggsbehandling med upadacitinib 30 mg (n=336), ble gastrointestinal perforering rapportert hos 3 pasienter (0,8 per 100 pasientår) gjennom langtidsbehandling.

Unormale laboratorieverdier

I de kliniske induksjons- og vedlikeholdsstudiene var laboratorieendringene økt ALAT og/eller økt ASAT (≥ 3 x ULN), CPK-verdier (> 5 x ULN), nøytropeni (ANC < 1 x 10^9 celler/l) og lipidparametere forbundet med upadacitinibbehandling generelt lik det som ble observert i kliniske studier av revmatologisk sykdom,

atopisk dermatitt og ulcerøs kolitt. Doseavhengige endringer for disse laboratorieparameterne forbundet med 15 mg og 30 mg upadacitinibbehandling ble observert.

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene i opptil 12 uker forekom reduksjoner i antall lymfocytter under 0,5 x 10^9 celler/l i minst én måling hos 2,2 % og 2,0 % av pasientene i hhv. upadacitinib 45 mg- og placebogruppene. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien i opptil 52 uker forekom reduksjoner i antall lymfocytter under 0,5 x 10^9 celler/l i minst én måling hos 4,6 %, 5,2 % og 1,8 % av pasientene i hhv. upadacitinib 15 mg-, 30 mg- og placebogruppene. I kliniske studier ble behandlingen avbrutt som respons på ALC < 0,5 x 10^9 celler/l (se pkt. 4.2). Ingen merkbare gjennomsnittlige endringer i lymfocyttall ble observert under upadacitinibbehandling over tid.

I de placebokontrollerte induksjonsstudiene i opptil 12 uker forekom reduksjoner i hemoglobinkonsentrasjon til under 8 g/dl i minst én måling hos 2,7 % og 1,4 % av pasientene i hhv. upadacitinib 45 mg- og placebogruppene. I den placebokontrollerte vedlikeholdsstudien i opptil 52 uker forekom reduksjoner i hemoglobinkonsentrasjon til under 8 g/dl i minst én måling hos 1,4 %, 4,4 % og 2,8 % av pasientene i hhv. upadacitinib 15 mg-, 30 mg- og placebogruppene. I kliniske studier ble behandlingen avbrutt som respons på Hb < 8 g/dl (se pkt. 4.2). Ingen merkbare gjennomsnittlige endringer i hemoglobinkonsentrasjon ble observert under upadacitinibbehandling over tid.

Eldre

Basert på begrensede data hos pasienter med atopisk dermatitt 65 år og eldre, var det en høyere frekvens av samlede bivirkninger med dosen 30 mg av upadacitinib sammenlignet med dosen på 15 mg.

Basert på begrensede data hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom 65 år og eldre, var det en høyere frekvens av samlede bivirkninger med dosen 30 mg av upadacitinib sammenlignet med dosen på 15 mg med vedlikeholdsbehandling (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Totalt 343 ungdommer fra 12 til 17 år med atopisk dermatitt ble behandlet i fase 3-studier, hvor 167 av pasientene ble eksponert for 15 mg. Sikkerhetsprofilen til upadacitinib 15 mg hos ungdom var lik som hos voksne. Sikkerhet og effekt av dosen på 30 mg hos ungdom blir fremdeles undersøkt.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble upadacitinib administrert i doser opptil tilsvarende daglig AUC som for 60 mg depotformulering én gang daglig. Bivirkninger var sammenlignbare med de sett ved lavere doser og ingen spesifikk toksisitet ble identifisert. Omtrent 90 % av upadacitinib i den systemiske sirkulasjonen elimineres innen 24 timer etter dosering (innenfor doseringsområdet som ble evaluert i kliniske studier). I tilfelle av en overdose, anbefales det at pasienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger. Pasienter som utvikler bivirkninger skal få hensiktsmessig behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA44

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel Janus-kinase (JAK)-hemmer. JAKer er intracellulære enzymer som overfører cytokin- eller vekstfaktorsignaler involvert i et bredt område av cellulære prosesser inkludert inflammatoriske responser, hematopoese og immunovervåkning. Enzymer i JAK-familien består av fire grupper, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2, som virker parvis i fosforyleringen og aktiveringen av signaltransdusere og aktivatorer av transkripsjon (STAT). Denne fosforyleringen modulerer deretter genekspresjon og cellulær funksjon. JAK1 er viktig i inflammatoriske cytokinsignaler, mens JAK2 er viktig for modningen av røde blodceller og JAK3-signaler spiller en rolle i immunovervåkning og lymfocyttfunksjon.

I humane cellulære assay hemmer upadacitinib fortrinnsvis signalveien for JAK1 eller JAK1/3 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som har signalvei via par av JAK2. Atopisk dermatitt drives av pro-inflammatoriske cytokiner (inkludert IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 og IFN-γ) som overfører signaler via JAK1-signalveien. Ved å hemme JAK1 med upadacitinib reduseres signalene fra mange mediatorere som driver tegnene og symptomene på atopisk dermatitt, som eksematøse hudlesjoner og pruritus. Pro-inflammatoriske cytokiner (primært IL-6, IL-7, IL-15 og IFN-γ) overfører signaler via JAK1-signalveien og er involvert i patologien ved inflammatorisk tarmsykdom. JAK1-hemming med upadacitinib modulerer signalene fra de JAK-avhengige cytokinene som ligger til grunn for den inflammatoriske byrden og tegn og symptomer på inflammatorisk tarmsykdom.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av IL-6-indusert STAT3- og IL-7-indusert STAT5-fosforylering

Administrering av upadacitinib (formulering med umiddelbar frisetting) hos friske frivillige resulterte i en dose- og konsentrasjonsavhengig hemming av IL-6 (JAK1/JAK2)-indusert STAT3- og IL-7 (JAK1/JAK3)-indusert STAT5-fosforylering i fullblod. Den maksimale hemmingen ble observert 1 time etter dosering, og returnerte omtrent til baseline ved slutten av doseringsintervallet.

Lymfocytter

Hos pasienter med revmatoid artritt var behandling med upadacitinib assosiert med en svak, forbigående økning i gjennomsnittlig ALC fra baseline opptil uke 36. Ved fortsatt behandling vil denne gradvis returnere til, ved eller nær baselinenivåer.

hsCRP

Hos pasienter med revmatoid artritt var behandling med upadacitinib assosiert med reduksjoner fra baseline i gjennomsnittlige hsCRP-nivåer så tidlig som i uke 1. Disse reduksjonene vedlikeholdes ved fortsatt behandling.

Vaksinestudier

Påvirkningen av upadacitinib på den humorale responsen etter administrering av adjuvantert rekombinant glykoprotein E herpes zoster vaksine ble vurdert hos 93 pasienter med revmatoid artritt under stabil

behandling med 15 mg upadacitinib. 98 % av pasientene brukte samtidig metotreksat. 49 % av pasientene brukte orale kortikosteroider ved baseline. Det primære endepunktet var andelen pasienter med tilfredsstillende humoral respons definert som ≥ 4 ganger økning i konsentrasjonen av antiglykoprotein E-titernivåer før vaksinasjon ved uke 16 (4 uker etter 2. vaksinedose). Vaksinasjon av pasienter behandlet med 15 mg upadacitinib viste en tilfredsstillende humoral respons hos 79/90 (88 % [95 % KI: 81,0, 94,5]) av pasientene ved uke 16.

Påvirkningen av upadacitinib på den humorale responsen etter administrering av inaktivert konjugert pneumokokkpolysakkaridvaksine (13-valent, adsorbert) ble vurdert hos 111 pasienter med revmatoid artritt under stabil behandling med 15 mg upadacitinib (n = 87) eller 30 mg (n = 24). 97 % av pasientene (n = 108) brukte samtidig metotreksat. Det primære endepunktet var andelen pasienter med tilfredsstillende humoral respons definert som ≥ 2 ganger økning i antistoffkonsentrasjon fra baseline til uke 4 i minst 6 av de 12 pneumokokkantigenene (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F). Resultater ved uke 4 viste en tilfredsstillende humoral respons hos hhv. 67,5 % (95 % KI: 57,4, 77,5) og 56,5 % (95 % KI: 36,3, 76,8) av pasientene behandlet med 15 mg og 30 mg upadacitinib.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekt og sikkerhet av upadacitinib 15 mg én gang daglig ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblindede, fase 3-multisenterstudier hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som oppfylte klassifikasjonskriteriene for ACR/EULAR 2010 (se tabell 4). Pasienter fra og med 18 år var kvalifiserte til å delta. Tilstedeværelse av minst 6 ømme og 6 hovne ledd og påvist systemisk inflammasjon, basert på hsCRP-økning, var påkrevet ved baseline. Fire studier inkluderte langtids forlengelsesstudier i opptil 5 år, og en studie (SELECT-COMPARE) inkluderte en langtids forlengelsesstudie i opptil 10 år.

Primæranalysen for hver av disse studiene inkluderte alle randomiserte pasienter som fikk minst 1 dose upadacitinib eller placebo, og non-responder-imputasjon ble brukt til kategoriske endepunkter.

På tvers av fase III-studiene var effekten sett med upadacitinib 15 mg én gang daglig generelt lik den observert med upadacitinib 30 mg én gang daglig.

Tabell 4 Oppsummering av kliniske studier

Studienavn	Populasjon (n)	Behandlingsarmer	Hovedutfall
SELECT-EARLY	MTX-naive[a] (947)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapi	• Primærendepunkt: Klinisk remisjon (DAS28-CRP) ved uke 24 • Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiografisk progresjon (mTSS) • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR[b] (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapi	• Primærendepunkt: Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) ved uke 14 • Klinisk remisjon (DAS28-CRP) • ACR20 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Stivhet på morgenen

Studienavn	Populasjon (n)	Behandlingsarmer	Hovedutfall
SELECT-NEXT	csDMARD-IR[c] (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Grunnbehandling med csDMARDs	• Primærendepunkt: Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) ved uke 12 • Klinisk remisjon (DAS28-CRP) • ACR20 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Lav sykdomsaktivitet (CDAI) • Stivhet på morgenen • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR[d] (1629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Grunnbehandling med MTX	• Primærendepunkt: Klinisk remisjon (DAS28-CRP) ved uke 12 • Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) • ACR20 • Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) vs. adalimumab • Radiografisk progresjon (mTSS) • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Lav sykdomsaktivitet (CDAI) • Stivhet på morgenen • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR[e] (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Grunnbehandling med csDMARDs	• Primærendepunkt: Lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP) ved uke 12 • ACR20 • Fysisk funksjon (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Forkortelser: ACR20 (eller 50) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (eller ≥ 50 %) forbedring, bDMARD = biologiske DMARD, CRP = C-Reaktivt Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, mTSS = modifisert Total Sharp Score, csDMARD = conventional synthetic DMARD (konvensjonelle syntetiske DMARD), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, IR = inadekvat responder, MTX = metotreksat, n = antall randomiserte

[a.] Pasienter var naive for MTX eller fikk ikke mer enn 3 ukentlige doser med MTX

[b] Pasienter hadde inadekvat respons på MTX

[c] Pasienter som hadde en inadekvat respons på csDMARDs, pasienter med tidligere eksponering for maksimalt ett bDMARD var kvalifiserte (opptil 20 % av totalt antall pasienter) dersom de enten hadde begrenset eksponering (< 3 måneder) eller avsluttet bDMARD på grunn av intoleranse

[d] Pasienter som hadde en inadekvat respons på MTX, pasienter med tidlig eksponering for maksimalt ett bDMARD (unntatt adalimumab) var kvalifiserte (opptil 20 % av totalt antall pasienter i studien) dersom de enten hadde begrenset eksponering (< 3 måneder) eller måtte avslutte bDMARD på grunn av intoleranse

[e] Pasienter som hadde en inadekvat respons eller intoleranse for minst ett bDMARD

Klinisk respons

Remisjon og lav sykdomsaktivitet

I studiene oppnådde en signifikant høyere andel av pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg lav sykdomsaktivitet (DAS28-CRP ≤ 3,2) og klinisk remisjon (DAS28-CRP < 2,6), sammenlignet med placebo, MTX eller adalimumab (tabell 5). Sammenlignet med adalimumab, ble signifikant høyere forekomst av lav sykdomsaktivitet oppnådd ved uke 12 i SELECT-COMPARE. Totalt var forekomsten av både lav sykdomsaktivitet og klinisk remisjon i overensstemmelse på tvers av pasientpopulasjonene, med eller uten MTX. Etter 3 år forble 297/651 (45,6 %) og 111/327 (33,9 %) pasienter på opprinnelig randomisert behandling av hhv. upadacitinib 15 mg eller adalimumab i SELECT-COMPARE, og 216/317 (68,1 %) og 149/315 (47,3 %) pasienter forble på opprinnelig randomisert behandling av hhv. upadacitinib 15 mg eller MTX monoterapi i SELECT-EARLY. Blant pasientene som forble på den opprinnelig tildelte behandlingen, ble lav sykdomsaktivitet og klinisk remisjon opprettholdt gjennom 3 år.

ACR-respons

I alle studier oppnådde en høyere andel pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg ACR20, ACR50 og ACR70-responser ved uke 12, sammenlignet med placebo, MTX eller adalimumab (tabell 5). Tiden til effekten inntreffer var hurtig på tvers av målene, med større responser sett så tidlig som ved uke 1 for ACR20. Varige responsrater ble observert (med eller uten MTX), med ACR20/50/70-responser som forble opprettholdt gjennom 3 år blant pasientene som forble på den opprinnelig tildelte behandlingen.

Behandling med upadacitinib 15 mg, alene eller i kombinasjon med csDMARDs, resulterte i forbedringer i individuelle ACR-komponenter, inkludert antallet ømme eller hovne ledd, pasientens og legens totale vurderinger, HAQ-DI, smertevurderinger og hsCRP.

Tabell 5 Respons og remisjon

Studie	**SELECT EARLY MTX-naive**		**SELECT MONO MTX-IR**		**SELECT NEXT csDMARD-IR**		**SELECT COMPARE MTX-IR**			**SELECT BEYOND bDMARD-IR**	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Uke											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (% av pasienter)											
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 (% av pasienter)											
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 (% av pasienter)											
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 (% av pasienter)											
12[a]/14[b]	28	52[g]	15	42[g]	15	38[g]	15	45[g,h]	29	12	34[g]

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
24[c]/26[d]	33	60[e]					21	54[g,h]	42		
48	43	63[g]						49[i]	40		
ACR70 (% av pasienter)											
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 (% av pasienter)											
12[a]/14[b]	30	46[g]	25	35[l]	19	40[e]	16	40[e,h]	30	14	32[g]
24[c]/26[d]	38	56[g]					22	53[g,h]	38		
48	43	60[g]						47[h]	34		

Forkortelser: ACR20 (eller 50 eller 70) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (eller ≥ 50 % eller ≥ 70 %) forbedring, ADA = adalimumab, CDAI = Clinical Disease Activity Index, CR = klinisk remisjon, CRP = C-Reaktivt Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, IR = inadekvat responder, LDA = lav sykdomsaktivitet, 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] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning

[f] multiplisert kontrollert p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning

[g] nominell p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning

[h] nominell p ≤ 0,001 upadacitinib vs. adalimumab sammenligning

[i] nominell p ≤ 0,01 upadacitinib vs. adalimumab sammenligning

[j] nominell p < 0,05 upadacitinib vs. adalimumab sammenligning

[k] nominell p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning

[l] nominell p < 0,05 upadacitinib vs. MTX sammenligning

Merk: Uke 48-data utledet fra analyse på Full Analyse Sett (FAS) etter randomisert gruppe ved bruk av non-responder-imputasjon

Radiografisk respons

Hemming av progresjon av strukturell leddskade ble undersøkt ved bruk av modifisert Total Sharp Score (mTSS) og dens komponenter, erosjonsscore og Joint Space Narrowing Score (score for minsking av leddspalte) ved uke 24/26 og uke 48 i SELECT-EARLY og SELECT-COMPARE.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterte i signifikant større hemming av progresjonen av strukturell leddskade sammenlignet med placebo i kombinasjon med MTX i SELECT-COMPARE, og som monoterapi sammenlignet med MTX i SELECT-EARLY (tabell 6). Analyser av erosjonsscore og score for Joint Space Narrowing Score var i overensstemmelse med total score. Andelen pasienter uten radiografisk progresjon (mTSS-endring ≤ 0) var signifikant høyere med upadacitinib 15 mg i begge studier. Hemming av progresjon av strukturell leddskade ble opprettholdt ut uke 96 i begge studier for pasienter som forble på den opprinnelig tildelte behandlingen med upadacitinib 15 mg (basert på tilgjengelige resultater fra 327 pasienter i SELECT-COMPARE og 238 pasienter i SELECT-EARLY).

Tabell 6 Radiografiske endringer

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT COMPARE MTX-IR		
Behandlingsgruppe	MTX	UPA 15 mg	PBO[a]	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifisert Total Sharp Score, gjennomsnittlig endring fra baseline					
Uke 24[b]/26[c]	0,7	0,1[f]	0,9	0,2[g]	0,1
Uke 48	1,0	0,03[e]	1,7	0,3[e]	0,4
Andel pasienter uten radiografisk progresjon[d]					
Uke 24[b]/26[c]	77,7	87,5[f]	76,0	83,5[f]	86,8
Uke 48	74,3	89,9[e]	74,1	86,4[e]	87,9

Forkortelser: ADA = adalimumab, IR = inadekvat responder, MTX = metotreksat, PBO = placebo, UPA= upadacitinib
[a] All placebodata ved uke 48 utledet ved bruk av lineær ekstrapolering
[b] SELECT-EARLY
[c] SELECT-COMPARE
[d] Ingen progresjon er definert som mTSS-endring $\leqslant 0$
[e] nominell $p \leq 0{,}001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning
[f] multiplisert kontrollert $p \leq 0{,}01$ upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning
[g] multiplisert kontrollert $p \leq 0{,}001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning

Respons i fysisk funksjon og helserelaterte utfall

Behandling med upadacitinib 15 mg, alene eller i kombinasjon med csDMARDs, resulterte i en signifikant større forbedring i fysisk funksjon, sammenlignet med alle komparatorer som målt ved hjelp av HAQ-DI (se tabell 7). Forbedring av HAQ-DI ble opprettholdt gjennom 3 år for pasienter som forble på den opprinnelig tildelte behandlingen med upadacitinib 15 mg basert på tilgjengelige resultater fra SELECT-COMPARE og SELECT-EARLY.

Tabell 7 Gjennomsnittlig endring fra baseline i HAQ-DI[a,b]

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
Behandlingsgruppe	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Baseline score, gjennom-snittlig	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Uke 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]
Uke 24[e]/26[f]	-0,6	-0,9[g]					-0,3	-0,7[h,i]	-0,6		

Forkortelser: ADA = adalimumab, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, IR = inadekvat responder, MTX = metotreksat, PBO = placebo, UPA = upadacitinib
[a] Presenterte data er gjennomsnittlige
[b] Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0 = best, 3 = verst, 20 spørsmål, 8 kategorier: påkledning og generelt stell, reise seg, spise, gå, hygiene, strekke, gripe og andre aktiviteter.
[c] SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
[d] SELECT-MONOTHERAPY
[e] SELECT-EARLY

Studie	SELECT EARLY MTX-naive	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
[f] SELECT-COMPARE [g] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning [h] nominell p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo eller MTX sammenligning [i] nominell p ≤ 0,01 upadacitinib vs. adalimumab sammenligning					

I studiene SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT og SELECT-COMPARE resulterte behandling med upadacitinib 15 mg i en signifikant større forbedring i gjennomsnittlig varighet av leddstivhet på morgenen, sammenlignet med placebo eller MTX.

Pasienter som ble behandlet med upadacitinib i de kliniske studiene rapporterte signifikant forbedring i pasientrapportert livskvalitet, sammenlignet med placebo og MTX. Dette ble målt ved hjelp av Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary. I tillegg rapporterte pasienter behandlet med upadacitinib signifikant forbedring i fatigue, sammenlignet med placebo. Dette ble målt ved hjelp av Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F).

Psoriasisartritt

Effekt og sikkerhet av upadacitinib 15 mg én gang daglig ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-multisenterstudier hos pasienter fra og med18 år med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt. Alle pasienter hadde aktiv psoriasisartritt i minst 6 måneder basert på klassifiseringskriterier for psoriasisartritt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR), minst 3 ømme ledd og minst 3 hovne ledd, samt aktiv plakkpsoriasis eller historie med plakkpsoriasis. Primærendepunktet for begge studiene var andelen pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12.

SELECT-PsA 1 var en 24-ukers studie med 1705 pasienter som hadde utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor minst ett ikke-biologisk DMARD. Ved baseline stod 1393 (82 %) av pasientene samtidig på minst ett ikke-biologisk DMARD, 1084 (64 %) av pasientene fikk samtidig kun MTX, og 311 (18 %) av pasientene fikk monoterapi. Pasientene fikk upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang daglig, adalimumab eller placebo. Ved uke 24 byttet alle pasienter som var randomisert til placebo, til upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang daglig på blindet måte. SELECT-PsA 1 inkluderte en langtids forlengelsesstudie med varighet opptil 5 år.

SELECT-PsA 2 var en 24-ukers studie med 642 pasienter som hadde utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor minst ett biologisk DMARD. Ved baseline stod 296 (46 %) av pasientene samtidig på minst ett ikke-biologisk DMARD, 222 (35 %) av pasientene fikk samtidig kun MTX, og 345 (54 %) av pasientene fikk monoterapi. Pasientene fikk upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang daglig eller placebo. Ved uke 24 byttet alle pasienter som var randomisert til placebo, til upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang daglig på blindet måte. SELECT-PsA 2 inkluderte en langtids forlengelsesstudie med varighet opptil 3 år.

Klinisk respons

I begge studiene oppnådde en statistisk signifikant høyere andel pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg ACR20-respons sammenlignet med placebo ved uke 12 (tabell 8). Tiden til effekten inntreffer var hurtig på tvers av målene, med større responser sett så tidlig som ved uke 2 for ACR20.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterte i forbedringer i individuelle ACR-komponenter, inkludert antallet ømme/smertefulle eller hovne ledd, pasientens og legens totale vurderinger, HAQ-DI, smertevurdering og hsCRP sammenlignet med placebo.

I SELECT-PsA 1 oppnådde upadacitinib 15 mg ikke-underlegenhet (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab hos andelen av pasienter som oppnådde ACR20-respons ved uke 12. Det ble imidlertid ikke vist overlegenhet (superiority) overfor adalimumab.

I begge studiene ble det observert konsistente responser alene eller i kombinasjon med metotreksat for primære og viktige sekundære endepunkter.

Effekten av upadacitinib 15 mg ble vist uavhengig av undergruppene som ble vurdert, inkludert baseline BMI, baseline hsCRP og antall tidligere ikke-biologiske DMARDs (≤ 1 eller > 1).

Tabell 8 Klinisk respons i SELECT-PsA 1 og SELECT-PsA 2

Studie	**SELECT-PsA 1 ikke-biologisk DMARD-IR**			**SELECT-PsA 2 bDMARD-IR**	
Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % av pasientene (95 % KI)					
Uke 12	36 (32, 41)	71 (66, 75)[f]	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Forskjell fra placebo (95 % KI)	35 (28, 41)[d,e]		-	33 (24, 42)[d,e]	
Uke 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Uke 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % av pasientene (95 % KI)					
Uke 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Uke 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Uke 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % av pasientene (95 % KI)					
Uke 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Uke 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Uke 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % av pasientene (95 % KI)					
Uke 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Uke 24	12 (9, 15)	37 (32, 41)[e]	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31)[e]
Uke 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Tilbakegang for entesitt (LEI = 0), % av pasientene (95 % KI)[a]					
Uke 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Uke 24	32 (27, 39)	54 (48, 60)[e]	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Uke 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Tilbakegang for daktylitt (LDI = 0), % av pasientene (95 % KI)[b]					
Uke 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Uke 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Uke 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % av pasientene (95 % KI)[c]					
Uke 16	21 (16, 27)	63 (56, 69)[e]	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61)[e]
Uke 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Uke 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % av pasientene (95 % KI) [c]					
Uke 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Uke 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Uke 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)

Studie	SELECT-PsA 1 ikke-biologisk DMARD-IR	SELECT-PsA 2 bDMARD-IR
Forkortelser: ACR20 (eller 50 eller 70) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (eller ≥ 50 % eller ≥ 70 %) forbedring, ADA = adalimumab, bDMARD = biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, IR = inadekvat responder, MDA = minimal sykdomsaktivitet, PASI75 (eller 90) = ≥ 75 % (eller ≥ 90 %) forbedring av Psoriasis Area and Severity Index, PBO = placebo, UPA = upadacitinib Pasienter som seponerte randomisert behandling eller manglet data ved vurderingsuken ble regnet som non-responder-imputasjon i analysene. For MDA, tilbakegang for entesitt og tilbakegang for daktylitt ved uke 24/56, ble pasientene som fikk tilleggsbehandling ved uke 16 regnet som non-responder-imputasjon i analysene. [a] Hos pasienter med entesitt ved baseline (hhv. n = 241, 270 og 265 for SELECT-PsA 1 og hhv. n = 144 og 133 for SELECT-PsA 2) [b] Hos pasienter med daktylitt ved baseline (hhv. N = 126, 136 og 127 for SELECT-PsA 1 og hhv. n = 64 og 55 for SELECT-PsA 2) [c] Hos pasienter med ≥ 3 % BSA psoriasis ved baseline (hhv. n = 211, 214 og 211 for SELECT-PsA 1 og hhv. n = 131 og 130 for SELECT-PsA 2) [d] primærendepunkt [e] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo sammenligning [f] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. adalimumab sammenligning (non-inferiority test)		

Radiografisk respons

I SELECT-PsA 1 ble hemming av progresjon av strukturell skade vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra baseline i modifisert Total Sharp Score (mTSS) og dets komponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren ved uke 24.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterte i statistisk signifikant større hemming av progresjonen av strukturell leddskade sammenlignet med placebo ved uke 24 (tabell 9). Erosjonsscore og leddspaltescore var i overensstemmelse med total score. Andelen pasienter uten radiografisk progresjon (mTSS-endring ≤ 0,5) var høyere med upadacitinib 15 mg sammenlignet med placebo ved uke 24.

Tabell 9 Radiografiske endringer i SELECT-PsA 1

Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modifisert Total Sharp Score, gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)			
Uke 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07)[c]	0,01 (-0,11, 0,13)
Uke 56[a]	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Andel pasienter uten radiografisk progresjon[b], % (95 % KI)			
Uke 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Uke 56[a]	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Forkortelser: ADA = adalimumab, PBO = placebo, UPA = upadacitinib [a] Alle placebodata ved uke 56 ble utledet ved bruk av lineær ekstrapolering [b] Ingen progresjon definert som mTSS-endring ≤ 0,5 [c] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo sammenligning			

Respons i fysisk funksjon og helserelaterte utfall

I SELECT-PsA 1 viste pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline med hensyn til fysisk funksjon, vurdert med HAQ-DI ved uke 12 (-0,42 [95 % KI: -0,47, -0,37]) sammenlignet med placebo (-0,14 [95 % KI: -0,18, -0,09]), forbedring hos

pasienter behandlet med adalimumab var -0,34 (95 % KI: -0,38, -0,29). I SELECT-PsA 2 viste pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg statistisk signifikant forbedring i forhold til baseline, vurdert med HAQ-DI ved uke 12 (-0,30 [95 % KI: -0,37, -0,24]) sammenlignet med placebo (-0,10 [95 % KI: -0,16, -0,03]). Forbedring i fysisk funksjon ble opprettholdt ut uke 56 i begge studiene.

Helserelatert livskvalitet ble vurdert med SF-36v2. I begge studiene opplevde pasientene som fikk upadacitinib 15 mg statistisk signifikant større forbedring i forhold til baseline i Physical Component Summary score sammenlignet med placebo ved uke 12. Forbedringer fra baseline ble opprettholdt ut uke 56 i begge studiene.

Pasienter som fikk upadacitinib 15 mg opplevde statistisk signifikant forbedring fra baseline med hensyn til fatigue i begge studier, målt med FACIT-F-score ved uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedringer fra baseline ble opprettholdt ut uke 56 i begge studiene.

Ved baseline ble psoriatisk spondylitt rapportert hos 31 % og 34 % av pasientene i hhv. SELECT-PsA 1 og SELECT-PsA 2. Pasienter med psoriatisk spondylitt som ble behandlet med upadacitinib 15 mg viste forbedringer fra baseline i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)-score sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer fra baseline ble opprettholdt ut uke 56 i begge studiene.

Aksial spondyloartritt

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Effekt og sikkerhet av upadacitinib 15 mg én gang daglig ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie hos pasienter fra og med 18 år med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Studien SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) var en 52-ukers placebokontrollert studie hos 314 pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs eller intoleranse overfor eller kontraindikasjon for NSAIDs. Pasientene måtte ha objektive tegn på inflammasjon, indikert av forhøyet C-reaktivt protein (CRP) (definert som > øvre normalgrense) og/eller sakroiliitt på magnetresonanstomografi (MR), og ingen definitive radiografiske bevis på strukturell skade på sakroiliacale ledd. Pasientene hadde aktiv sykdom som definert ved Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 og pasientens vurdering av Total Back Pain score ≥ 4 basert på en 0 – 10 Numerical Rating Scale (NRS) ved screening og baselinebesøk. Ved baseline hadde pasientene hatt symptomer på ikke-radiografisk aksial spondyloartritt i gjennomsnittlig 9,1 år, og 29,1 % av pasientene fikk samtidig csDMARD. 32,9 % av pasientene hadde utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor bDMARD-behandling. Pasientene fikk upadacitinib 15 mg én gang daglig eller placebo. Ved uke 52 byttet alle pasienter som var randomisert til placebo, til upadacitinib 15 mg én gang daglig. Primærendepunktet var andelen pasienter som oppnådde en Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40)-respons ved uke 14. Studien inkluderte en langtids forlengelsesstudie med varighet opptil 2 år. Så langt er kun effektdata inntil uke 14 tilgjengelig og presentert.

Klinisk respons

I SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) var det en signifikant høyere andel pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg, som oppnådde ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uke 14 (tabell 10). En numerisk forskjell mellom behandlingsgruppene ble observert ved alle tidspunkter fra uke 2 til uke 14.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterte i forbedringer i individuelle ASAS-komponenter (pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet, ryggsmerte, inflammasjon og funksjon) samt andre mål på sykdomsaktivitet, inkludert hsCRP, sammenlignet med placebo ved uke 14.

Effekten av upadacitinib 15 mg ble vist på tvers av undergruppene, inkludert kjønn, baseline BMI, symptomvarighet av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, baseline hsCR, sakroiliitt på MR og tidligere bruk av bDMARDs.

Tabell 10. Klinisk respons i SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Behandlingsgruppe	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	157	156
ASAS40, % av pasientene (95 % KI)[a]		
Uke 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1, 52,7)
Forskjell fra placebo (95 % KI)	22,2 (12,1, 32,3)[b]	
ASAS20, % av pasientene (95 % KI)[a]		
Uke 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1)[b]
ASAS delvis remisjon, % av pasientene (95 % KI)		
Uke 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7)[c]
BASDAI 50, % av pasientene (95 % KI)		
Uke 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1)[b]
Endring fra baseline i ASDAS-CRP (95 % KI)		
Uke 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21)[b]
ASDAS inaktiv sykdom, % av pasientene (95 % KI)		
Uke 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6)[c]
ASDAS lav sykdomsaktivitet, % av pasientene (95 % KI)		
Uke 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1)[b]

Forkortelser: ASAS20 (eller ASAS40) = Assessment of SpondyloArthritis international Society ≥ 20 % (eller ≥ 40 %) forbedring, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, C-reaktivt protein, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, PBO = placebo, UPA = upadacitinib

[a] En ASAS20 (ASAS40)-respons defineres som en forbedring på ≥ 20 % (≥ 40%) og en absolutt forbedring fra baseline på ≥ 1 (≥ 2) enhet(er) (område 0 til 10) i ≥ 3 av 4 områder (Pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet, ryggsmerte, funksjon og inflammasjon), og ingen forverring i potensielt gjenværende område (definert som forverring ≥ 20 % og ≥ 1 enhet for ASAS20 eller definert som forverring av > 0 enheter for ASAS40).

[b] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo sammenligning

[c] multiplisert kontrollert p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo sammenligning

For binære endepunkter er resultatene basert på non-responder-imputasjonsanalyse sammen med multippel imputasjonsanalyse. For kontinuerlige endepunkter er resultatene basert på minste kvadraters gjennomsnittlige endring fra baseline ved bruk av blandede effekt-modeller for analyse av gjentatte målinger.

Respons i fysisk funksjon og helserelaterte utfall

Pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg viste signifikant forbedring i fysisk funksjon i forhold til baseline sammenlignet med placebo, vurdert med BASFI ved uke 14.

Pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg viste signifikante forbedringer i total ryggsmerte og nattlig ryggsmerte sammenlignet med placebo ved uke 14.

Pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg viste signifikante forbedringer i helserelatert livskvalitet og generell helse vurdert med hhv. ASQoL og ASAS Health Index, sammenlignet med placebo ved uke 14.

Objektivt mål for inflammasjon

Tegn på inflammasjon ble vurdert med MR og uttrykt som endring fra baseline i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-score for sakroiliacale ledd. Ved uke 14 ble det observert signifikant forbedring av tegn på inflammasjon i sakroiliacale ledd hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg sammenlignet med placebo.

Ankyloserende spondylitt (AS, radiografisk aksial spondyloartritt)

Effekt og sikkerhet av upadacitinib 15 mg én gang daglig ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudier hos pasienter fra og med 18 år med aktiv ankyloserende spondylitt basert på Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 og pasientens vurdering av Total Back Pain score ≥ 4. Begge studiene inkluderte en langtids forlengelsesstudie med varighet opptil 2 år.

SELECT-AXIS 1 var en 14-ukers placebokontrollert studie med 187 pasienter med ankyloserende spondylitt med utilstrekkelig respons på minst to NSAIDs eller intoleranse overfor eller kontraindikasjon for NSAIDs, og som ikke hadde tidligere eksponering for biologiske DMARDs. Ved baseline hadde pasientene symptomer på ankyloserende spondylitt i gjennomsnittlig 14,4 år, og omtrent 16 % av pasientene fikk samtidig behandling med csDMARD. Pasientene fikk upadacitinib 15 mg én gang daglig eller placebo. Ved uke 14 byttet alle pasienter som var randomisert til placebo, til upadacitinib 15 mg én gang daglig. Primærendepunktet var andelen pasienter som oppnådde en Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40)-respons ved uke 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) var en 14-ukers placebokontrollert studie med 420 pasienter med ankyloserende spondylitt med tidligere eksponering for bDMARDs (77,4 % hadde mangel på effekt på enten en TNF-hemmer eller interleukin-17-hemmer (IL-17i), 30,2 % hadde intoleranse, 12,9 % hadde tidligere eksponering for, men ikke mangel på effekt på to bDMARDs). Ved baseline hadde pasientene hatt symptomer på ankyloserende spondylitt i gjennomsnittlig 12,8 år, og ca. 31 % av pasientene fikk samtidig csDMARD. Pasientene fikk upadacitinib 15 mg én gang daglig eller placebo. Ved uke 14 byttet alle pasienter som var randomisert til placebo, til upadacitinib 15 mg én gang daglig. Primærendepunktet var andelen pasienter som oppnådde en Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40)-respons ved uke 14.

Klinisk respons

I begge studiene var det en signifikant høyere andel pasienter som ble behandlet med upadacitinib 15 mg, som oppnådde ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uke 14 (tabell 11). En numerisk forskjell mellom behandlingsgruppene ble observert fra uke 2 i SELECT-AXIS 1 og uke 4 i SELECT-AXIS 2 (AS) for ASAS40.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterte i forbedringer i individuelle ASAS-komponenter (pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet, ryggsmerte, inflammasjon og funksjon) samt andre mål på sykdomsaktivitet, inkludert hsCRP ved uke 14 sammenlignet med placebo.

Effekten av upadacitinib 15 mg ble vist uavhengig av undergruppene som ble vurdert, inkludert kjønn, baseline BMI, symptomvarighet av AS, baseline hsCRP og tidligere bruk av bDMARDs.

Tabell 11 Klinisk respons

Studie	**SELECT-AXIS 1 bDMARD-naive**		**SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR**	
Behandlingsgruppe	**PBO**	**UPA 15 mg**	**PBO**	**UPA 15 mg**
N	94	93	209	211
ASAS40, % av pasientene (95 % KI)[a,b]				
Uke 14	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	18,2 (13,0, 23,4)	44,5 (37,8, 51,3)
Forskjell fra placebo (95 % KI)	26,1 (12,6, 39,5)[c]		26,4 (17,9, 34,9)[c]	
ASAS20, % av pasientene (95 % KI)[a]				
Uke 14	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2)[e]	38,3 (31,7, 44,9)	65,4 (59,0, 71,8)[c]
ASAS delvis remisjon, % av pasientene (95 % KI)				
Uke 14	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, % av pasientene (95 % KI)				
Uke 14	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]
Endring fra baseline i ASDAS-CRP (95 % KI)				
Uke 14	-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 inaktiv sykdom, % av pasientene (95 % KI)				
Uke 14	0	16,1 (8,7, 23,6)[e]	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3)[c]
ASDAS lav sykdomsaktivitet, % av pasientene (95 % KI)				
Uke 14	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 større forbedring, % av pasientene (95 % KI)				
Uke 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8)[e]	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5)[e]

[a] En ASAS20 (ASAS40)-respons defineres som en forbedring på ≥ 20 % (≥ 40%) og en absolutt forbedring fra baseline på ≥ 1 (≥ 2) enhet(er) (område 0 til 10) i ≥ 3 av 4 områder (Pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet, ryggsmerte, funksjon og inflammasjon), og ingen forverring i potensielt gjenværende område (definert som forverring ≥ 20 % og ≥ 1 enhet for ASAS20 eller definert som forverring av > 0 enheter for ASAS40).
[b] primærendepunkt
[c] multiplisert kontrollert p ≤ 0,001 upadacitinib vs. placebo sammenligning
[d] multiplisert kontrollert p ≤ 0,01 upadacitinib vs. placebo sammenligning
[e] sammenligning, ikke multiplisert kontrollert
[f] post-hoc-analyse for SELECT-AXIS 1, ikke multiplisert kontrollert
For binære endepunkter er uke 14-resultatene basert på non-responder-imputasjonsanalyse (SELECT-AXIS 1) og på non-responder-imputasjonsanalyse sammen med multippel imputasjonsanalyse (SELECT-AXIS 2 [AS]). For kontinuerlige endepunkter er uke 14-resultatene basert på minste kvadraters gjennomsnittlige endring fra baseline ved bruk av blandede modeller for analyse av gjentatte målinger.

I SELECT-AXIS 1 ble effekten opprettholdt i 2 år, vurdert med endepunktene presentert i tabell 11.

Respons i fysisk funksjon og helserelaterte utfall

I begge studiene viste pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg signifikant forbedring i fysisk funksjon i forhold til baseline sammenlignet med placebo, vurdert med Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ved uke 14. I SELECT-AXIS 1 ble forbedringen i BASFI opprettholdt i 2 år.

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg signifikante forbedringer i total ryggsmerte og nattlig ryggsmerte sammenlignet med placebo ved uke 14.

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg signifikante forbedringer i helserelatert livskvalitet og generell helse vurdert med hhv. ASQoL og ASAS Health Index, sammenlignet med placebo ved uke 14.

Entesitt

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste pasienter med pre-eksisterende entesitt (n = 310) behandlet med upadacitinib 15 mg signifikant forbedring i entesitt sammenlignet med placebo, vurdert ved endring fra baseline i Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) ved uke 14.

Spinal mobilitet

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg signifikant forbedring i spinal mobilitet sammenlignet med placebo, vurdert ved endring fra baseline i Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ved uke 14.

Objektivt mål for inflammasjon

Tegn på inflammasjon ble vurdert med MR og uttrykt som endring fra baseline i SPARCC-score for ryggraden. I begge studiene ble det ved uke 14 observert signifikant forbedring av tegn på inflammasjon i ryggraden hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg sammenlignet med placebo. I SELECT-AXIS 1 ble forbedring i inflammasjon, vurdert med MR, opprettholdt i 2 år.

Atopisk dermatitt

Effekt og sikkerhet av upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang daglig ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblindede, multisenter fase 3-studier (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 og AD UP) hos totalt 2584 pasienter (12 år og eldre). Upadacitinib ble vurdert hos 344 ungdommer og 2240 voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) som ikke var tilstrekkelig kontrollert med topikale legemidler. Ved baseline måtte pasienter ha følgende: en Investigator's Global Assessment (vIGA-AD)-score ≥ 3 i den samlede vurderingen av AD (erytem, indurasjon/papulasjon, og verk/skorpedannelse) på en stigende alvorlighetsskala på 0 til 4, en Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 (sammensatt score som vurderer utstrekning og alvorlighet av erytem, ødem/papulasjon, rifter og lichenisering over 4 ulike kroppssteder), minimum affisert kroppsoverflate (BSA) ≥ 10 %, og ukentlig gjennomsnitt Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) på ≥ 4.

I alle de tre studiene fikk pasientene upadacitinib én gang daglig i doser på 15 mg, 30 mg eller tilsvarende placebo i 16 uker. I AD UP-studien fikk pasientene også samtidig behandling med topikale kortikosteroider (TCS). Etter at den dobbeltblindede perioden var avsluttet, skulle pasienter som opprinnelig var randomisert til upadacitinib, fortsette å få samme dose frem til uke 260. Pasienter i placebogruppen ble randomisert på nytt i forholdet 1:1 til å motta upadacitinib 15 mg eller 30 mg frem til uke 260.

Egenskaper ved baseline

I monoterapistudiene (MEASURE UP 1 og 2) hadde 50,0 % av pasientene en baseline vIGA-AD-score på 3 (moderat) og 50,0 % av pasientene hadde en baseline vIGA-AD på 4 (alvorlig). Gjennomsnittlig baseline EASI-score var 29,3 og gjennomsnittlig baseline ukentlig gjennomsnitt Worst Pruritus NRS var 7,3. I den samtidige TCS-studien (AD UP) hadde 47,1 % av pasientene en baseline vIGA-AD-score på 3 (moderat) og 52,9 % av pasientene hadde en baseline vIGA-AD på 4 (alvorlig). Gjennomsnittlig baseline EASI-score var 29,7 og gjennomsnittlig baseline ukentlig gjennomsnitt Worst Pruritus NRS var 7,2.

Klinisk respons

Monoterapi (MEASURE UP 1 OG MEASURE UP 2)-studiene og Samtidig TCS (AD UP)-studien

En signifikant større andel av pasientene som ble behandlet med upadacitinib 15 mg eller 30 mg oppnådde vIGA-AD 0 eller 1, EASI 75, eller en ≥ 4-poengs forbedring på Worst Pruritus NRS sammenlignet med placebo ved uke 16. Raske forbedringer i hudtilheling og kløe ble også oppnådd (se Tabell 12).

Figur 1 viser andelen av pasienter som oppnådde hhv. en EASI 75-respons og gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i Worst Pruritus NRS opp til uke 16 for MEASURE UP 1 og 2.

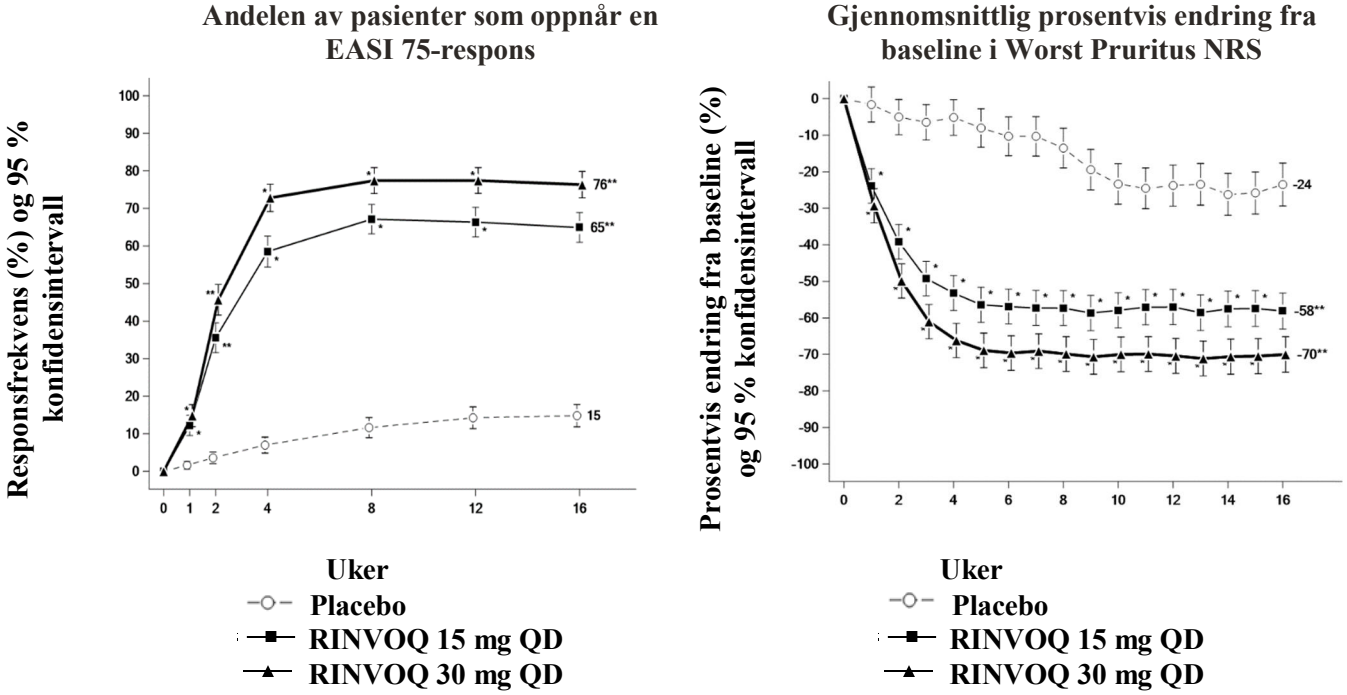
Tabell 12 Effektresultater for upadacitinib

Studie	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**			**AD UP**		
Behandlings-gruppe	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Antall pasienter randomisert	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Endepunkter ved uke 16, % respondere (95 % KI)									
vIGA-AD 0/1[a,b] (ko-primær)	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] (ko-primær)	16 (12,21)	70[d] (64,75)	80[d] (75,84)	13 (9,17)	60[d] (54,66)	73[d] (68,78)	26 (21,31)	65[d] (59,70)	77[d] (72,82)
EASI 90[a]	8 (5,11)	53[d] (47,59)	66[d] (60,71)	5 (3,8)	42[d] (37,48)	58[d] (53,64)	13 (9,17)	43[d] (37,48)	63[d] (58,69)
EASI 100[a]	2 (0,3)	17[d] (12,21)	27[d] (22,32)	1 (0,2)	14[d] (10,18)	19[d] (14,23)	1 (0,3)	12[e] (8,16)	23[d] (18,27)
Worst Pruritus NRS[c] *(≥ 4-poengs forbedring)*	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)
Endepunkter for tidlig innsettende effekt, % respondere (95 % KI)									
EASI 75[a] *(uke 2)*	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)
Worst Pruritus NRS *(≥ 4-poengs forbedring ved uke 1)*[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)

Forkortelser: UPA= upadacitinib (RINVOQ), PBO = placebo
Pasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde manglende data, ble regnet som non-respondere. Antallet og prosentandel av pasienter som ble regnet som non-respondere ved imputasjon for EASI 75 og vIGA-AD 0/1 ved uke 16 pga. bruken av tilleggsbehandling i placebo-, 15 mg- og 30 mg-upadacitinib-gruppene, var hhv.

Studie	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %) i MEASURE UP 1, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) i MEASURE UP 2 og 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %) i AD UP. [a] Basert på antall randomiserte pasienter [b] Responder ble definert som en pasient med vIGA-AD 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en skala fra 0–4 [c] Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 ved baseline) [d] Statistisk signifikant vs. placebo med p < 0,001 [e] p < 0,001 vs. placebo, uten multiplisitetskontroll [f] Statistisk signifikante forbedringer vs. placebo ble sett så tidlig som 1 dag etter behandlingsoppstart med upadacitinib 30 mg og 2 dager etter behandlingsoppstart med upadacitinib 15 mg i MEASURE UP 1 og 2			

Figur 1 Andelen av pasienter som oppnådde en EASI 75-respons og gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i Worst Pruritus NRS i MEASURE UP 1 og MEASURE UP 2



*: p < 0,001 vs. placebo, uten multiplisitetskontroll
**: statistisk signifikant vs. placebo med p < 0,001

Behandlingseffekter i undergrupper (vekt, alder, kjønn, rase og tidligere systemisk behandling med immunsuppressiva) samsvarte med resultatene i den totale studiepopulasjonen.

Resultater ved uke 16 var fortsatt opprettholdt gjennom uke 52 hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg eller 30 mg.

Livskvalitet / pasientrapporterte utfall

Tabell 13 Pasientrapporterte utfalls-resultater for upadacitinib ved uke 16

Studie	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Antall pasienter Randomisert	281	281	285	278	276	282
% respondere (95 % KI)						
ADerm-SS Skin Pain *(≥ 4-poengs forbedring)*[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 *(≥ 12-poengs forbedring)* [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 Anxiety < 8 og HADS Depression < 8[d]	14 (8,20)	46[e] (37,54)	49[e] (41,57)	11 (6,17)	46[e] (38,54)	56[e] (48,64)

Forkortelser: UPA= upadacitinib (RINVOQ), PBO = placebo, DLQI = Dermatology Life Quality Index, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale
Pasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde manglende data, ble regnet som non-respondere. Spesifiserte terskelverdier tilsvarer minimum forskjell i klinisk viktighet (MCID) og ble brukt til å fastslå respons.

[a] Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med vurderingsscore > MCID ved baseline).

[b] ADerm-IS Sleep vurderer innsovningsvansker, søvnpåvirkning og oppvåkning om natten på grunn av AD.

[c] Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med DLQI > 1 ved baseline).

[d] Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med HADS Anxiety ≥ 8 eller HADS Depression ≥ 8 ved baseline)

[e] Statistisk signifikant vs. placebo med p < 0,001

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av upadacitinib ble vurdert i tre multisenter, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske fase 3-studier: to gjentatte induksjonsstudier, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) og UC-2 (U-ACCOMPLISH), og en vedlikeholdsstudie UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Sykdomsaktivitet var basert på den tilpassede Mayo-scoren (aMS, Mayo-scoringssystem unntatt Physician's Global Assessment), som varierte fra 0 til 9 og har tre delscorer som hver ble scoret fra 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): delscore for avføringsfrekvens (SFS), delscore for rektal blødning (RBS) og en sentralt vurdert delscore for endoskopi (ES).

Induksjonsstudier (UC-1 og UC-2)

I UC-1 og UC-2 ble 988 pasienter (hhv. 473 og 515 pasienter) randomisert til upadacitinib 45 mg én gang daglig eller placebo i 8 uker med et behandlingstildelingsforhold på 2:1 og inkludert i effektanalysen. Alle inkluderte pasienter hadde moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt definert som en aMS på 5 til 9 med en ES på 2 eller 3 og viste tidligere behandlingssvikt inkludert utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor tidligere konvensjonell og/eller biologisk behandling. Tidligere behandlingssvikt overfor minst 1 biologisk behandling (tidligere biologisk svikt) ble sett hos hhv. 52 % (246/473) og 51 % (262/515) av pasientene. Tidligere behandlingssvikt overfor konvensjonell behandling, men ikke

biologiske legemidler (uten tidligere biologisk svikt) ble sett hos hhv. 48 % (227/473) og 49 % (253/515) av pasientene.

Ved baseline i UC-1 og UC-2 fikk 39 % og 37 % av pasientene kortikosteroider, 1,1 % og 0,6 % av pasientene fikk metotreksat og 68 % og 69 % av pasientene fikk aminosalisylater. Samtidig bruk av tiopurin var ikke tillatt under studiene. Pasientens sykdomsaktivitet var moderat (aMS ≥5, ≤7) hos 61 % og 60 % av pasientene og alvorlig (aMS >7) hos 39 % og 40 % av pasientene.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon iht. aMS ved uke 8. Tabell 14 viser primære og viktige sekundære endepunkter inkludert klinisk respons, slimhinnetilheling, histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling og dyp slimhinnetilheling.

Tabell 14 Andel pasienter som oppfyller primære og viktige sekundære effektendepunkter ved uke 8 i induksjonsstudiene UC-1 og UC-2

	UC-1 (U-ACHIEVE)			**UC-2 (U-ACCOMPLISH)**		
Endepunkt	**PBO N = 154**	**UPA 45 mg N = 319**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**	**PBO N = 174**	**UPA 45 mg N = 341**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**
Klinisk remisjon[a]	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8, 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2, 34,7)
Tidligere biologisk svikt[+]	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Klinisk respons[b]	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4, 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7, 57,1)
Tidligere biologisk svikt[+]	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Slimhinnetilheling[c]	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6, 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6, 41,6)
Tidligere biologisk svikt[+]	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling[d]	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5, 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1, 36,2)
Tidligere biologisk svikt[+]	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
Dyp slimhinnetilheling[e]	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7, 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2, 15,3)
Tidligere biologisk svikt[+]	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Endepunkt	**PBO N = 154**	**UPA 45 mg N = 319**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**	**PBO N = 174**	**UPA 45 mg N = 341**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**
Uten tidligere biologisk svikt[+]	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Forkortelser: PBO = placebo, UPA = upadacitinib, aMS = tilpasset Mayo-score, basert på Mayoscoringssystem (unntatt Physician's Global Assessment), som varierte fra 0 til 9 og har tre delscorer som hver ble scoret fra 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): delscore for avføringsfrekvens (SFS), delscore for rektal blødning (RBS) og en sentralt vurdert delscore for endoskopi (ES).

[+]Antall pasienter med «tidligere biologisk svikt» i UC-1 og UC-2 er hhv. 78 og 89 i placebogruppen og 168 og 173 i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg. Antall pasienter «uten tidligere biologisk svikt» i UC-1 og UC-2 er hhv. 76 og 85 i placebogruppen og 151 og 168 i gruppen som fikk upadacitinib 45 mg.

[*] $p < 0{,}001$, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)

[a] Iht. aMS: SFS ≤ 1 og ikke større enn baseline, RBS = 0, ES ≤ 1 uten skjørhet

[b] Iht. aMS: reduksjon ≥ 2 poeng og ≥ 30 % fra baseline og en reduksjon i RBS ≥ 1 fra baseline eller en absolutt RBS ≤ 1.

[c] ES ≤ 1 uten skjørhet

[d] ES ≤ 1 uten skjørhet og Geboes score $\leq 3{,}1$ (indikerer nøytrofil infiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, sårdannelser eller granulasjonsvev.)

[e] ES = 0, Geboes score < 2 (indikerer ingen nøytrofil i kryptene eller lamina propria og ingen økning i eosinofil, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, sårdannelser eller granulasjonsvev)

Sykdomsaktivitet og symptomer

Den delvis tilpassede Mayo-scoren (paMS) består av SFS og RBS. Symptomatisk respons iht. paMS er definert som en reduksjon på ≥ 1 poeng og ≥ 30 % fra baseline og en reduksjon i RBS ≥ 1 fra baseline eller en absolutt RBS ≤ 1. Statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med placebo iht. paMS ble sett allerede i uke 2 (UC-1: 60,1 % vs. 27,3 % og UC-2: 63,3 % vs. 25,9 %).

Forlenget induksjon

Totalt 125 pasienter i UC-1 og UC-2 som ikke oppnådde klinisk respons etter 8 ukers behandling med upadacitinib 45 mg én gang daglig, gikk inn i en 8-ukers åpen utvidet induksjonsperiode. Etter behandling i ytterligere 8 uker (totalt 16 uker) med upadacitinib 45 mg én gang daglig oppnådde 48,3 % av pasientene klinisk respons iht. aMS. Blant pasienter som responderte på behandling med 16 ukers upadacitinib 45 mg én gang daglig, opprettholdt 35,7 % og 66,7 % av pasientene klinisk respons iht. aMS, og hhv. 19,0 % og 33,3 % av pasientene oppnådde klinisk remisjon iht. aMS ved uke 52 med vedlikeholdsbehandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang daglig.

Vedlikeholdsstudie (UC-3)

Effektanalysen for UC-3 ble evaluert hos 451 pasienter som oppnådde klinisk respons iht. aMS med 8-ukers induksjonsbehandling med upadacitinib 45 mg én gang daglig. Pasientene ble randomisert til å få upadacitinib 15 mg, 30 mg eller placebo én gang daglig i opptil 52 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon iht. aMS ved uke 52. Tabell 15 viser viktige sekundære endepunkter inkludert opprettholdelse av klinisk remisjon, kortikosteroidfri klinisk remisjon, slimhinnetilheling, histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling og dyp slimhinnetilheling.

Tabell 15 Andel pasienter som oppfyller primære og viktige sekundære effektendepunkter ved uke 52 i vedlikeholdsstudien UC-3

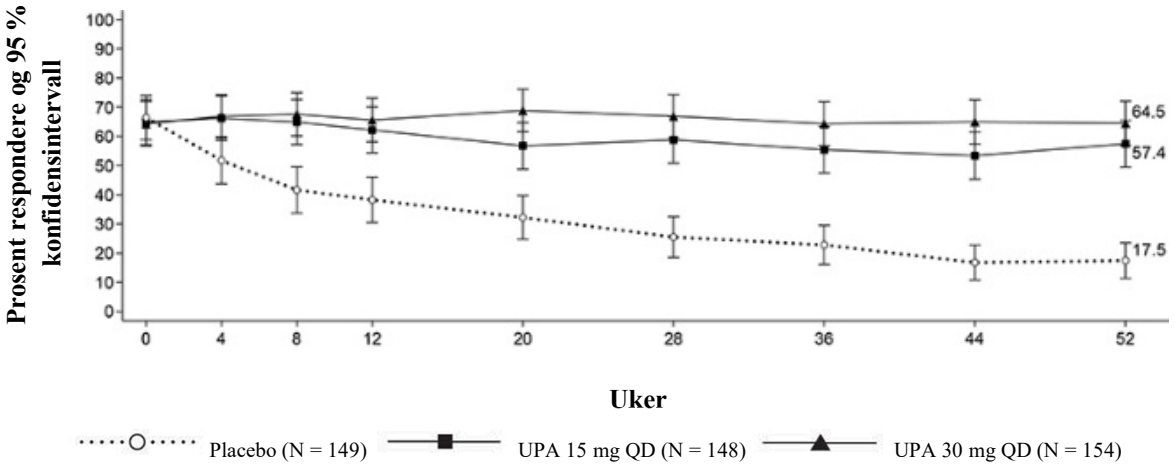
	PBO N = 149	**UPA 15 mg N = 148**	**UPA 30 mg N = 154**	**Behandlings-differanse 15 mg vs. PBO (95 % KI)**	**Behandlings-differanse 30 mg vs. PBO (95 % KI)**
Klinisk remisjon[a]	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7, 39,8)	39,0 %* (29,7, 48,2)
Tidligere biologisk svikt[+]	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Opprettholdelse av klinisk remisjon[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)
Tidligere biologisk svikt	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Uten tidligere biologisk svikt	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Kortikosteroidfri klinisk remisjon[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)
Tidligere biologisk svikt	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Uten tidligere biologisk svikt	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Slimhinnetilheling[d]	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1, 43,7)	46,3 %* (36,7, 55,8)
Tidligere biologisk svikt[+]	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling[e]	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8, 32,8)	37,3 %* (27,8, 46,8)
Tidligere biologisk svikt[+]	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Dyp slimhinnetilheling[f]	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0, 20,0)	13,6 %* (6,6, 20,6)
Tidligere biologisk svikt[+]	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Uten tidligere biologisk svikt[+]	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Behandlings-differanse 15 mg vs. PBO (95 % KI)	Behandlings-differanse 30 mg vs. PBO (95 % KI)
Forkortelser: PBO = placebo, UPA= upadacitinib, aMS = tilpasset Mayo-score, basert på Mayo-scoringssystem (unntatt Physician's Global Assessment), som varierte fra 0 til 9 og har tre delscorer som hver ble scoret fra 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): delscore for avføringsfrekvens (SFS), delscore for rektal blødning (RBS) og en sentralt vurdert delscore for endoskopi (ES). [+]Antall pasienter med «tidligere biologisk svikt» er 81, 71 og 73 i hhv. placebogruppen, gruppen som fikk upadacitinib 15 mg og gruppen som fikk upadacitinib 30 mg. Antall pasienter «uten tidligere biologisk svikt» er 68, 77 og 81 i hhv. placebogruppen, gruppen som fikk upadacitinib 15 mg og gruppen som fikk upadacitinib 30 mg. * p < 0,001, justert behandlingsdifferanse (95 % KI) [a] Iht. aMS: SFS ≤ 1 og ikke større enn baseline, RBS = 0, ES ≤ = 1 uten skjørhet [b] Klinisk remisjon iht. aMS ved uke 52 blant pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved slutten av induksjonsbehandlingen. [c] Klinisk remisjon iht. aMS ved uke 52 og kortikosteroidfri i ≥ 90 dager umiddelbart før uke 52 blant pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved slutten av induksjonsbehandlingen. [d] ES ≤ 1 uten skjørhet [e] ES ≤ 1 uten skjørhet og Geboes score ≤ 3,1 (indikerer nøytrofil infiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, sårdannelser eller granulasjonsvev). [f] ES = 0, Geboes score < 2 (indikerer ingen nøytrofil i kryptene eller lamina propria og ingen økning i eosinofil, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, sårdannelser eller granulasjonsvev).					

Symptomer på sykdom

Symptomatisk remisjon iht. paMS, definert som SFS ≤ 1 og RBS = 0, ble oppnådd over tid gjennom uke 52 hos flere pasienter behandlet med både upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang daglig sammenlignet med placebo (figur 2).

Figur 2 Andel pasienter med symptomatisk remisjon iht. partiell tilpasset Mayo-score over tid i vedlikeholdsstudien UC-3



Endoskopisk vurdering

Endoskopisk remisjon (normalisering av det endoskopiske utseendet til slimhinnen) ble definert som ES på 0. Ved uke 8 oppnådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 45 mg én gang daglig endoskopisk remisjon sammenlignet med placebo (UC-1: 13,7 % vs. 1,3 %, UC-2: 18,2 % vs. 1,7 %). I UC-3 oppnådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang daglig endoskopisk remisjon ved uke 52 sammenlignet med placebo (24,2 % og 25,9 % vs. 5,6 %). Vedlikehold av slimhinnetilheling ved uke 52 (ES ≤ 1 uten skjørhet) ble sett hos en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang daglig sammenlignet med placebo (61,6 % og 69,5 % vs. 19,2 %) blant pasienter som oppnådde slimhinnetilheling ved slutten av induksjonen.

Livskvalitet

Pasienter behandlet med upadacitinib viste signifikant større og klinisk relevant forbedring i helserelatert livskvalitet målt ved Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-totalscore sammenlignet med placebo. Forbedring ble sett i alle 4 domenescorer: systemiske symptomer (inkludert fatigue), sosial funksjon, emosjonell funksjon og tarmsymptomer (inkludert abdominale smerter og tarmtrang). Endringer i IBDQ-totalscore ved uke 8 fra baseline med upadacitinib 45 mg én gang daglig sammenlignet med placebo var hhv. 55,3 og 21,7 i UC-1 og 52,2 og 21,1 i UC-2. Endringer i IBDQ-totalscore ved uke 52 fra baseline var hhv. 49,2, 58,9 og 17,9 hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg, 30 mg én gang daglig og placebo.

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av upadacitinib ble vurdert i tre multisenter, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske fase 3-studier: to induksjonsstudier, CD-1 (U-EXCEED) og CD-2 (U-EXCEL), etterfulgt av en 52-ukers vedlikeholdsbehandlings- og langtids forlengelsesstudie, CD-3 (U-ENDURE). De ko-primære endepunktene var klinisk remisjon og endoskopisk respons ved uke 12 for CD-1 og CD-2, og ved uke 52 for CD-3.

Inkluderte pasienter var 18 til 75 år og hadde moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (CD), definert som gjennomsnittlig daglig svært løs eller flytende avføringsfrekvens (SF) ≥ 4 og/eller gjennomsnittlig daglig score for magesmerter (APS) ≥ 2, og en sentralt vurdert Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD) ≥ 6, eller ≥ 4 ved isolert tynntarmssykdom, ekskludert forsnevringskomponenten. Pasienter med symptomatiske tarmstrukturer ble ekskludert fra CD-studier.

Induksjonsstudier (CD-1 og CD-2)

I CD-1 og CD-2 ble 1021 pasienter (hhv. 495 og 526 pasienter) randomisert til upadacitinib 45 mg én gang daglig eller placebo i 12 uker med et tildelt behandlingsforhold på 2:1.

I CD-1 hadde alle pasientene utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor én eller flere biologiske behandlinger (tidligere biologisk svikt). Av disse pasientene hadde 61 % (301/495) utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor to eller flere biologiske behandlinger.

I CD-2 hadde 45 % (239/526) av pasientene utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor én eller flere biologiske behandlinger (tidligere biologisk svikt) og 55 % (287/526) hadde utilstrekkelig respons eller var intolerante overfor konvensjonell behandling, men ikke overfor biologiske behandlinger (uten tidligere biologisk svikt).

Ved baseline i CD-1 og CD-2 fikk 34 % og 36 % av pasientene kortikosteroider, 7 % og 3 % av pasientene fikk immunmodulerende midler, og 15 % og 25 % av pasientene fikk aminosalisylater.

Pasientene som fikk kortikosteroider ved baseline startet med et nedtrappingsregime for kortikosteroider i uke 4 i begge studiene.

Begge studier inkluderte en 12-ukers forlenget behandlingsperiode med upadacitinib 30 mg én gang daglig for pasienter som fikk upadacitinib 45 mg én gang daglig og ikke oppnådde klinisk respons iht. SF/APS (≥ 30 % reduksjon i gjennomsnittlig daglig svært løs eller flytende SF og/eller ≥ 30 % reduksjon i gjennomsnittlig daglig APS og ingen av dem større enn baseline) i uke 12.

Klinisk sykdomsaktivitet og symptomer

I CD-1 og CD-2 oppnådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 45 mg det ko-primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 12 sammenlignet med placebo (tabell 16). Tiden til effekten inntraff var hurtig og ble oppnådd så tidlig som uke 2 (tabell 16).

I begge studiene opplevde pasientene som fikk upadacitinib 45 mg en signifikant større forbedring fra baseline av fatigue, målt ved FACIT-F score ved uke 12 sammenlignet med placebo.

Endoskopisk vurdering

I CD-1 og CD-2 oppnådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 45 mg det ko-primære endepunktet endoskopisk respons ved uke 12 sammenlignet med placebo (tabell 16). I CD-1 og CD-2 oppnådde en større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 45 mg SES-CD 0-2 (hhv. 14 % og 19 %) sammenlignet med placebo (hhv. 0 % og 5 %).

Tabell 16 Andel pasienter som oppfyller primære og andre effektendepunkter i induksjonsstudiene CD-1 og CD-2

Studie	**CD-1 (U-EXCEED)**			**CD-2 (U-EXCEL)**		
Behandlingsgruppe	**PBO N = 171**	**UPA 45 mg N = 324**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**	**PBO N = 176**	**UPA 45 mg N = 350**	**Behand-lings-differanse (95 % KI)**
Ko-primære endepunkter ved uke 12						
Klinisk remisjon[a]	14 %	40 %	26 % (19, 33)*	22 %	51 %	29 % (21, 36)*
Tidligere biologisk svikt				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22, 44)
Uten tidligere biologisk svikt				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14, 37)
Endoskopisk respons[b]	4 %	35 %	31 % (25, 37)*	13 %	46 %	33 % (26, 40)*
Tidligere biologisk svikt				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19, 39)
Uten tidligere biologisk svikt				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25, 46)
Andre endepunkter ved uke 12						
Klinisk remisjon iht. CDAI[c]	21 %	39 %	18 % (10, 26)*	29 %	49 %	21 % (13, 29)*
Klinisk respons (CR-100)[d]	27 %	51 %	23 % (14, 31)*	37 %	57 %	20 % (11, 28)*
Kortikosteroidfri klinisk remisjon[a,e]	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19, 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22, 44)*

Endoskopisk remisjon[f]	2 %	19 %	17 % (12, 22)*	7 %	29 %	22 % (16, 28)*
Slimhinnetilheling[g]	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13, 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14, 25)***
Endepunkter for tidlig innsettende effekt						
Klinisk remisjon ved uke 4[a]	9 %	32 %	23 % (17, 30)*	15 %	36 %	21 % (14, 28)*
CR-100 ved uke 2[d]	12 %	33 %	21 % (14, 28)*	20 %	32 %	12 % (4, 19)**

Forkortelser: PBO = placebo, UPA = upadacitinib
* p < 0,001, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)
** p < 0,01, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)
*** nominell p < 0,001 UPA vs. PBO sammenligning, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)
[a] Gjennomsnittlig daglig SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og ingen av dem større enn baseline
[b] Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)
[c] CDAI < 150
[d] Reduksjon på minst 100 poeng i CDAI fra baseline
[e] Seponering av steroider og oppnådd klinisk remisjon hos pasienter som fikk steroider ved baseline
[f] SES-CD ≤ 4 og minst 2-poengs reduksjon fra baseline og ingen delscore > 1 for noen av enkeltvariablene
[g] SES-CD delscore for overflatisk sårdannelse på 0 hos pasienter med SES-CD delscore for overflatisk sårdannelse ≥ 1 ved baseline

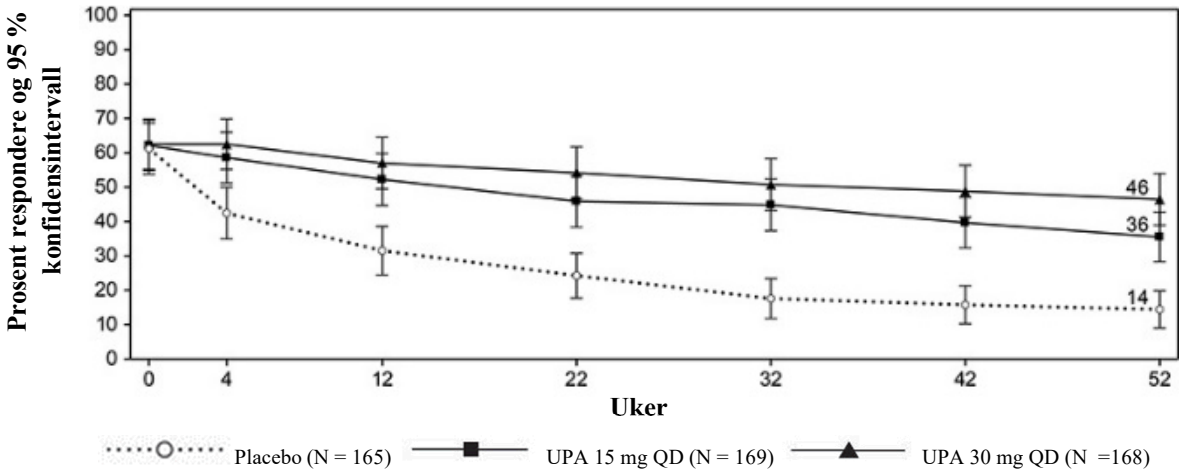
Vedlikeholdsstudie (CD-3)

Effektanalysen for CD-3 evaluerte 502 pasienter som oppnådde klinisk respons iht. SF/APS med 12-ukers induksjonsbehandling med upadacitinib 45 mg én gang daglig. Pasientene ble randomisert på nytt til å få et vedlikeholdsregime med upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang daglig eller placebo i 52 uker.

Klinisk sykdomsaktivitet og symptomer

En signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg oppnådde det ko-primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 52 sammenlignet med placebo (figur 3, tabell 17).

Figur 3 Andel pasienter som oppnådde klinisk remisjon i vedlikeholdstudie CD-3



Pasienter som fikk upadacitinib 30 mg opplevde signifikant større forbedring fra baseline i fatigue, målt som FACIT-F score ved uke 52 sammenlignet med placebo.

Tabell 17 Andel pasienter som oppfyller primære og andre effektendepunkter i uke 52 i vedlikeholdsstudien CD-3

Behandlingsgruppe	**PBO[+] N = 165**	**UPA 15 mg N = 169**	**UPA 30 mg N = 168**	**Behandlings-differanse 15 mg vs. PBO (95 % KI)**	**Behandlings-differanse 30 mg vs. PBO (95 % KI)**
Ko-primære endepunkter					
Klinisk remisjon[a]	14 %	36 %	46 %	22 % (14, 30)[*]	32 % (23, 40)[*]
Tidligere biologisk svikt	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14, 33)	34 % (24, 44)
Uten tidligere biologisk svikt	N = 39 33 %	N = 45 44 %	N = 41 59 %	12 % (-9, 33)	26 % (5, 47)
Endoskopisk respons[b]	7 %	28 %	40 %	21 % (14, 28)[*]	34 % (26, 41)[*]
Tidligere biologisk svikt	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11, 27)	35 % (26, 44)
Uten tidligere biologisk svikt	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3, 41)	26 % (7, 45)
Andre endepunkter					
Klinisk remisjon iht. CDAI[c]	15 %	37 %	48 %	24 % (15, 32)[*]	33 % (24, 42)[*]
Klinisk respons (CR-100)[d]	15 %	41 %	51 %	27 % (18, 36)[*]	36 % (28, 45)[*]
Kortikosteroidfri klinisk remisjon[a,e]	14 %	35 %	45 %	21 % (13, 30)[*]	30 % (21, 39)[*]
Opprettholdelse av klinisk remisjon[a,f]	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20, 44)[*]	40 % (28, 52)[*]
Endoskopisk remisjon[g]	5 %	19 %	29 %	14 % (8, 21)[*]	24 % (16, 31)[*]
Slimhinnetilheling[h]	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4, 16)[***]	21 % (14, 27)[***]
Dyp remisjon[a,i]	4 %	14 %	23 %	10 % (4, 16)[**]	18 % (11, 25)[*]

Forkortelser: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

[+] Placebogruppen besto av pasienter som oppnådde respons iht. SF/APS med upadacitinib 45 mg ved slutten av induksjonsstudien og ble randomisert til å få placebo ved oppstart av vedlikeholdsbehandling

[*] $p < 0,001$, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)

[**] $p < 0,01$, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)

[***] nominell $p < 0,001$ UPA vs. PBO sammenligning, justert behandlingsdifferanse (95 % KI)

[a] Gjennomsnittlig daglig SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og ingen av dem større enn baseline

[b] Reduksjon i SES-CD > 50 % fra baseline i induksjonsstudien (eller for pasienter med SES-CD på 4 ved baseline i induksjonsstudien, minst 2-poengs reduksjon fra baseline i induksjonsstudien)

[c] CDAI < 150

[d] Reduksjon i CDAI ≥ 100 poeng fra baseline

[e] Kortikosteroidfrie i 90 dager før uke 52 og oppnåelse av klinisk remisjon. I undergruppen av pasienter som fikk kortikosteroider ved induksjonsbaseline, var 38 % (N = 63) i upadacitinib 15 mg-gruppen, 38 % (N = 63) i upadacitinib 30 mg-gruppen og 5 % (N = 61) med placebo, kortikosteroidfrie i 90 dager før uke 52 og i klinisk remisjon
[f] Definert som oppnåelse av klinisk remisjon i uke 52 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved inklusjon i vedlikeholdsstudien
[g] SES-CD ≤ 4 og minst 2-poengs reduksjon fra baseline og ingen delscore > 1 for noen av enkeltvariablene
[h] SES-CD delscore for overflatisk sårdannelse på 0 hos pasienter med SES-CD delscore for overflatisk sårdannelse ≥ 1 ved baseline
[i] Klinisk remisjon og endoskopisk remisjon

Pasienter som ikke hadde klinisk respons iht. SF/APS på induksjon med upadacitinib i uke 12 i CD-1 og CD-2 (122 pasienter) fikk upadacitinib 30 mg én gang daglig i ytterligere 12 uker. Av disse pasientene oppnådde 53 % klinisk respons ved uke 24. Av pasientene som responderte i den forlengede behandlingsperioden og fortsatte å få vedlikeholdsbehandling med upadacitinib 30 mg, oppnådde 25 % klinisk remisjon og 22 % oppnådde endoskopisk respons ved uke 52.

Endoskopisk vurdering

I CD-3 oppnådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg det ko-primære endepunktet endoskopisk respons ved uke 52 sammenlignet med placebo (tabell 17). I tillegg til de endoskopiske endepunktene beskrevet i tabell 17, oppnådde en større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg SES-CD 0-2 (hhv. 11 % og 21 %) ved uke 52 sammenlignet med placebo (3 %). Kortikosteroidfri endoskopisk remisjon hos pasienter som fikk steroider ved baseline ble oppnådd hos en større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg (hhv. 17 % og 25 %) sammenlignet med placebo (3 %) ved uke 52.

Tilbakegang av ekstraintestinale manifestasjoner

Tilbakegang av ekstraintestinale manifestasjoner ble observert hos en større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 15 mg (25 %) og en signifikant større andel av pasientene behandlet med upadacitinib 30 mg (36 %) sammenlignet med placebo (15 %) ved uke 52.

Tilleggsbehandling

I CD-3 var pasienter som viste utilstrekkelig respons eller tap av respons under vedlikeholdsbehandling kvalifisert til å få tilleggsbehandling med upadacitinib 30 mg. Av pasientene som ble randomisert til upadacitinib 15 mg-gruppen og fikk tilleggsbehandling med upadacitinib 30 mg i minst 12 uker, oppnådde 84 % (76/90) klinisk respons iht. SF/APS og 48 % (43/90) oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter oppstart med tilleggsbehandling.

Helserelatert livskvalitet

Pasienter behandlet med upadacitinib oppnådde større forbedring i helserealtert livskvalitet (HRQOL) målt ved Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-totalscore sammenlignet med placebo. Forbedring ble sett i alle 4 domenescorer: systemiske symptomer (inkludert fatigue) og tarmsymptomer (inkludert abdominale smerter og tarmtrang), samt sosial og emosjonell funksjon. Endringer fra baseline i IBDQ-totalscore ved uke 12 med upadacitinib 45 mg én gang daglig sammenlignet med placebo var hhv. 46,0 og 21,6 i CD-1 og 46,3 og 24,4 i CD-2. Endringer i IBDQ-totalscore ved uke 52 fra baseline var hhv. 59,3, 64,5 og 46,4 hos pasienter behandlet med upadacitinib 15 mg, 30 mg én gang daglig og placebo.

Pediatrisk populasjon

Totalt 344 ungdommer fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt ble randomisert i tre fase 3-studier for å få enten 15 mg (N = 114) eller 30 mg (N = 114) upadacitinib eller tilsvarende placebo (N = 116), i monoterapi eller i kombinasjon med topikale kortikosteroider. Effekten var konsekvent mellom ungdommene og de voksne. Sikkerhetsprofilen hos ungdommene var generelt lik som hos voksne, med doseavhengig økning i forekomsten av noen bivirkninger, inkludert nøytropeni og herpes zoster. Ved begge doser var forekomsten av nøytropeni noe økt hos ungdom sammenlignet med voksne. Forekomsten av herpes zoster hos ungdommer ved dosen på 30 mg var sammenlignbar med forekomsten hos voksne. Sikkerhet og effekt av dosen på 30 mg upadacitinib hos ungdom blir fremdeles undersøkt.

Tabell 18 Effektresultater av upadacitinib for ungdommer ved uke 16

Studie	**MEASURE UP 1**		**MEASURE UP 2**		**AD UP**	
Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Antall ungdommer randomisert	40	42	36	33	40	39
% respondere (95 % KI)						
vIGA-AD 0/1 [a,b]	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75[a]	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Worst Pruritus NRS[c] *(≥ 4-poengs forbedring)*	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)

Forkortelser: UPA = upadacitinib (RINVOQ), PBO = placebo
Pasienter som fikk tilleggsbehandling eller hadde manglende data, ble regnet som non-respondere.
[a] Basert på antall randomiserte pasienter
[b] Responder ble definert som en pasient med vIGA-AD 0 eller 1 («tilhelet» eller «nesten tilhelet») med en reduksjon på ≥ 2 poeng på en skala fra 0–4.
[c] Resultater vist i undergrupper av pasienter kvalifisert for vurdering (pasienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 ved baseline).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med RINVOQ i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved kronisk idiopatisk artritt (inkludert revmatoid artritt, psoriasisartritt, spondyloartritt og juvenil idiopatisk artritt), atopisk dermatitt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmaeksponering for upadacitinib er doseproporsjonal i det terapeutiske doseringsområdet. Steady-state plasmakonsentrasjoner oppnås innen 4 dager med minimal akkumulering etter gjentatte administreringer én gang daglig.

Absorpsjon

Upadacitinib absorberes med en median T_{max} på 2 til 4 timer etter peroral administrering av depotformulering. Samtidig administrering av upadacitinib med et fettrikt måltid hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponering for upadacitinib (økning i AUC på 29 % og C_{max} på 39 % til 60 %). I kliniske studier ble upadacitinib administrert uten hensyn til måltider (se pkt. 4.2). Upadacitinib er et substrat for efflukstransportørene P-gp og BCRP *in vitro.*

Distribusjon

52 % av upadacitinib er bundet til plasmaproteiner. Upadacitinib distribueres likt mellom plasma og blodceller, som indikeres ved blod/plasma-ratioen på 1,0.

Biotransformasjon

Metabolisering av upadacitinib medieres av CYP3A4 med et potensielt mindre bidrag fra CYP2D6. Den farmakologiske aktiviteten til upadacitinib tilskrives modersubstansen. I en studie med radioaktiv sporing hos mennesker, representerte uendret upadacitinib 79 % av den totale radioaktiviteten i plasma, mens hovedmetabolitten (produkt av monooksidering etterfulgt av glukuronidering) sto for 13 % av den totale radioaktiviteten i plasma. Ingen aktive metabolitter for upadacitinib er blitt identifisert.

Eliminasjon

Etter administrering av en enkeltdose [^{14}C] upadacitinib med umiddelbar frisetting, ble upadacitinib hovedsakelig eliminert som uendret modersubstans i urin (24 %) og feces (38 %). Av en dose med upadacitinib, ble omtrent 34 % utskilt som metabolitter. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid varierer fra 9 til 14 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med mildt (estimert glomerulær filtrasjonshastighet 60-89 ml/min/1,73 m^2), moderat (estimert glomerulær filtrasjonshastighet 30-59 ml/min/1,73 m^2) og alvorlig (estimert glomerulær filtrasjonshastighet 15-29 ml/min/1,73 m^2) nedsatt nyrefunksjon hadde hhv. 18 %, 33 % og 44 % høyere AUC for upadacitinib, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. C_{max} for upadacitinib var lik hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon. Mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon har ingen klinisk relevant effekt på eksponering for upadacitinib (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Mildt (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon har ingen klinisk relevant effekt på eksponering for upadacitinib. Pasienter med mildt og moderat nedsatt leverfunksjon hadde hhv. 28 % og 24 % høyere AUC for upadacitinib, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. C_{max} for upadacitinib forble uendret hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon og 43 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Bruk av upadacitinib er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til upadacitinib har ennå ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til upadacitinib og konsentrasjoner ved steady-state er like for voksne og ungdommer 12 til 17 år med atopisk dermatitt. Doseringen hos ungdom 30 kg til < 40 kg ble bestemt ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering.

Farmakokinetikken til upadacitinib hos pediatriske pasienter (< 12 år) med atopisk dermatitt har ikke blitt fastslått.

Andre forhold

Alder, kjønn, kroppsvekt, rase og etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponering for upadacitinib. Farmakokinetikken til upadacitinib er konsistent mellom pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt, atopisk dermatitt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

I en 2 år lang karsinogenitetsstudie hos Sprague-Dawley-rotter, var upadacitinib ikke-karsinogent ved eksponeringsnivåer (basert på AUC) omtrent 4 og 10 ganger den kliniske dosen på 15 mg, 2 og 5 ganger den kliniske dosen på 30 mg og 1,7 og 4 ganger den kliniske dosen på 45 mg hos hhv. hann- og hunnrotter. Upadacitinib var ikke-karsinogent i en 26 uker lang karsinogenitetsstudie hos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-transgene mus.

Upadacitinib er ikke mutagent eller gentoksisk basert på resultatene fra *in vitro*- og *in vivo*-tester for genmutasjoner og kromosomavvik.

I en studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling basert på AUC, hadde upadacitinib ingen effekt på fertilitet hos hannrotter og hunnrotter ved eksponeringer opptil omtrent 17 og 34 ganger den maksimalt anbefalte dosen for mennesker (MRHD) på 45 mg hos hhv. menn og kvinner. I denne fertilitetsstudien hos rotter ble doserelaterte økninger i fosterresorpsjon forbundet med post-implantasjonstap tilskrevet utviklings-/teratogene effekter ved upadacitinib. Ingen bivirkninger ble observert ved eksponeringer under klinisk eksponering (basert på AUC). Post-implantasjonstap ble observert ved eksponeringer 9 ganger den kliniske eksponeringen ved MRHD på 45 mg (basert på AUC).

Upadacitinib var teratogent hos både rotter og kaniner i embryoføtale utviklingsstudier på dyr. Upadacitinib resulterte i økninger i skjelettmisdannelser hos rotter ved 1,6, 0,8 og 0,6 ganger den kliniske eksponeringen (AUC-basert) ved hhv. dosene på 15, 30 og 45 mg (MRHD). Hos kaniner ble det observert en økt forekomst av kardiovaskulære misdannelser ved 15, 7,6 og 6 ganger den kliniske eksponeringen ved hhv. dosene på 15, 30 og 45 mg (AUC-basert).

Konsentrasjoner av upadacitinib i melk over tid var generelt parallelle med plasmakonsentrasjonene når upadacitinib ble administrert til lakterende rotter. Eksponeringen var omtrent 30 ganger høyere i melk i forhold til maternalt plasma. Omtrent 97 % av upadacitinib-relatert innhold i melk var modermolekylet, upadacitinib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Mannitol
Vinsyre
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Makrogol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Svart jernoksid (E 172) (kun styrken 15 mg)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172) (kun styrken 45 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

RINVOQ 15 mg depottabletter

Depottabletter i blisterpakninger: 2 år
Depottabletter i flasker: 3 år

RINVOQ 30 mg depottabletter

Depottabletter i blisterpakninger: 2 år
Depottabletter i flasker: 3 år

RINVOQ 45 mg depottabletter

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i original blisterpakning eller flaske for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

RINVOQ 15 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger av polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoretylen-aluminium i esker som inneholder 28 eller 98 depottabletter eller multipakning som inneholder 84 (3 esker hver med 28) depottabletter.

HDPE-flasker med tørkemiddel og polypropylenkork i kartong som inneholder 30 depottabletter. Pakningsstørrelse: 1 flaske (30 depottabletter) eller 3 flasker (90 depottabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger av polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoretylen-aluminium i esker som inneholder 28 eller 98 depottabletter.

HDPE-flasker med tørkemiddel og polypropylenkork i kartong som inneholder 30 depottabletter.
Pakningsstørrelse: 1 flaske (30 depottabletter) eller 3 flasker (90 depottabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger av polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoretylen-aluminium i esker som inneholder 28 depottabletter.

HDPE-flasker med tørkemiddel og polypropylenkork i kartong som inneholder 28 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Og

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NEDERLAND

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av RINVOQ i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen og den nasjonale myndigheten komme til enighet om innholdet og formatet av opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedium, distribusjons-modaliteter og ethvert annet aspekt av opplæringsmateriellet.

Hensikten med programmet er å øke bevisstheten til helsepersonell og pasienter om risikoen for alvorlige og opportunistiske infeksjoner inkludert tuberkulose, herpes zoster, fostermisdannelser (risiko ved graviditet), alvorlige kardiovaskulære hendelser, venøs tromboembolisme og malignitet, og hvordan å håndtere disse risikoene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland hvor RINVOQ markedsføres skal alle helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, gi eller bruke RINVOQ ha tilgang til/motta følgende opplæringspakke:

Opplæringsmateriellet til leger skal inneholde:
- Preparatomtalen
- Informasjonsbrosjyre for helsepersonell
- Pasientkort

Informasjonsbrosjyren til helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:
- Generell introduksjon om at brosjyren inneholder viktig informasjon som kan hjelpe helsepersonell i samtale med pasienter ved forskrivning av upadacitinib. Brosjyren skal også informere om tiltak som kan gjøres for å redusere pasientens risiko for viktige sikkerhetsaspekter med upadacitinib.
- Indikasjon- og doseringsutsagn gitt for å tydeliggjøre hos hvem upadacitinib bør brukes
- Bruk hos pasienter 65 år og eldre
    - Informasjon for å tydeligjøre risikoene hos disse pasientene og bruk av dosen på 15 mg

- Informasjon som helsepersonell kan bruke for å informere pasienter om viktigheten av pasientkortet
- *Risiko for alvorlige og opportunistiske infeksjoner, inkludert tuberkulose*
    - Informasjon om infeksjonsrisiko under behandling med upadacitinib
    - Informasjon om økt risiko for alvorlige infeksjoner hos pasienter 65 år og eldre
    - Detaljer om hvordan infeksjonsrisiko kan reduseres ved hjelp av spesifikke kliniske målemetoder (hvilke laboratorieparametre bør brukes ved oppstart med upadacitinib, screening for tuberkulose (TB), og immunisering av pasientene i henhold til lokale retningslinjer, og avbrudd i behandling med upadacitinib dersom en infeksjon utvikles)
    - Informasjon om å unngå levende vaksiner (dvs. Zostavax) før og under behandling med upadacitinib
    - Detaljer om å snakke med pasienter om tegn/symptomer på infeksjon som de skal være oppmerksom på slik at pasientene oppsøker øyeblikkelig medisinsk hjelp.
- *Risiko for herpes zoster*
    - Informasjon om risiko for herpes zoster under behandling med upadacitinib
    - Detaljer om å snakke med pasienter om tegn/symptomer på infeksjon som de skal være oppmerksom på slik at pasientene oppsøker øyeblikkelig medisinsk hjelp.
- *Risiko for fostermisdannelser*
    - Informasjon om teratogenisitet av upadacitinib hos dyr
    - Detaljer om hvordan risiko for eksponering under graviditet hos fertile kvinnelige pasienter kan reduseres basert på følgende: upadacitinib er kontraindisert under graviditet, og fertile kvinnelige pasienter skal rådes til å bruke effektiv prevensjon både under behandling og i 4 uker etter siste dose med upadacitinib. Pasientene skal også rådes til å informere helsepersonell øyeblikkelig dersom de tror de kan være gravide eller dersom graviditet er bekreftet.

- *Risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser*
    - Hos pasienter med økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige, med eksempler på hvem som kan ha høy risiko.
    - Informasjon om risiko for hyperlipidemi under behandling med upadacitinib
    - Detaljer om monitorering av lipidnivåer og håndtering av forhøyede lipidnivåer i henhold til kliniske retningslinjer
- *Risiko for venøs tromboembolisme*
    - Eksempler på risikofaktorene som kan utsette en pasient for høyere risiko for venøs tromboembolisme og hvor forsiktighet er nødvendig ved bruk av upadacitinib.
    - Forsiktighet ved bruk hos pasienter med høy risiko under behandling med upadacitinib
    - Informasjon om at pasienter bør bli reevaluert jevnlig for endringer i risiko for venøs tromboembolisme
    - Informasjon om behov for å seponere behandling med upadacitinib, evaluering og passende behandling for venøs tromboembolisme dersom kliniske tegn på dyp venetrombose eller lungeemboli utvikles
- *Risiko for malignitet*
    - Hos pasienter med økt risiko for malignitet bør upadacitinib kun brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige, med eksempler på hvem som kan ha høy risiko.
    - Påminnelse om behovet for jevnlig hudundersøkelse for pasienter.
- *Risiko for gastrointestinal perforering*
    - Upadacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for gastrointestinal perforering, med eksempler på hvem som kan ha en risiko.
    - Påminnelse om at pasienter som viser nye abdominale tegn og symptomer bør raskt vurderes for tidlig identifisering av divertikulitt eller gastrointestinal perforering.

Informasjon om bruk av upadacitinib ved moderat til alvorlig AD

Dosen med 30 mg upadacitinib ved atopisk dermatitt

- Informasjon om doseavhengig økning i alvorlige infeksjoner og herpes zoster med upadacitinib.
- Informasjon om doseavhengig økning for ikke-melanom hudkreft og malignitet
- Informasjon om doseavhengig økning i plasmalipider med upadacitinib
- Informasjon om at dosen på 30 mg ikke anbefales hos visse populasjoner (pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter som bruker sterke CYP3A4-hemmere).
- Informasjon for å tydeliggjøre at den laveste effektive dosen av upadacitinib bør brukes ved behandling.

Bruk av upadacitinib hos ungdom fra 12 år

- Påminnelse om at levende, svekkede vaksiner (dvs. vannkopper, MMR, BCG) kan vurderes hos ungdom, avhengig av lokale retningslinjer. Informasjon om ikke å administrere disse vaksinene umiddelbart før eller under behandling med upadacitinib.
- Informasjon om å minne ungdom om de potensielle risikoene ved graviditet og om riktig bruk av sikker prevensjon.
- Informasjon dersom ungdommen ikke har opplevd menarke, for å informere ungdommen eller omsorgspersonen om å fortelle det til legen når de opplever menarke.

Informasjon for bruk av upadacitinib ved moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (UC) eller Crohns sykdom (CD)

- Påminnelse om å gjennomgå induksjons- og vedlikeholdsdosering i produktinformasjonen.
- Informasjon om doseavhengig økning i alvorlige infeksjoner og herpes zoster med upadacitinib
- Informasjon om doseavhengig økning i ikke-melanom hudkreft og malignitet
- Påminnelse om induksjons- og vedlikeholdsdose i visse populasjoner (pasienter som bruker sterke CYP3A4-hemmere og alvorlig nedsatt nyrefunksjon).
- Informasjon for å tydeliggjøre at den laveste effektive dosen av upadacitinib bør brukes for vedlikeholdsbehandling

Instruksjoner om hvor bivirkninger skal meldes vil bli inkludert.
Instruksjoner om hvordan få tilgang til digital informasjon for helsepersonell vil bli inkludert, hvis aktuelt.

Informasjonspakken til pasienter skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Et pasientkort

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:
  - Kontaktinformasjon til forskriver av upadacitinib
  - Informasjon om at pasienten bør ha pasientkortet tilgjengelig til enhver tid og dele dette med helsepersonell involvert i deres behandling (dvs. forskrivere av andre legemidler enn upadacitinib, helsepersonell på legevakt osv.)
  - Beskrivelse av tegn/symptomer på infeksjoner som pasienten bør være oppmerksom på, slik at medisinsk hjelp kan oppsøkes fra helsepersonell:
    - Informasjon som gir råd til pasienter og helsepersonell om risiko ved levende vaksiner dersom disse gis under behandling med upadacitinib. Eksempler på levende vaksiner er oppgitt.
  - Beskrivelse av utvalgte risikofaktorer for å bevisstgjøre pasienten og helsepersonell involvert i behandlingen på følgende:
    - Risiko for hjertesykdom:
      - Beskrive tegn/symptomer på hjertesykdom som pasienten må være oppmerksom på, slik at de kan søke hjelp fra helsepersonell
  - En påminnelse om å bruke prevensjon, at upadacitinib er kontraindisert ved graviditet, og å kontakte helsepersonell dersom pasienten blir gravid under behandling med upadacitinib
  - Beskrivelse av tegn/symptomer på dyp venetrombose eller lungeemboli som pasienten må være oppmerksom på, slik at medisinsk hjelp kan oppsøkes fra helsepersonell
  - Påminnelse om risikoen for kreft. Angående hudkreft, påminnelse om å gi legen beskjed dersom de oppdager en ny utvekst på huden.
  - Risiko for hull i tarmen – beskrivelse av tegn/symptomer som pasienten bør være oppmerksom på, slik at medisinsk hjelp kan oppsøkes fra helsepersonell

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTER (Individuell eske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske til multipakning med 84 tabletter (med Blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 84 (3 x 28) depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Indre eske til multipakning med 84 tabletter (uten Blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter.
Del av multipakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske med 98 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 depottabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Indre eske med 49 tabletter (for pakning med 98)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 depottabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL FLASKE (30- og 90-pakning)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

QR-kode skal inkluderes.
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

Viktig å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske til blister (Individuell eske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske med 98 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 depottabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Indre eske med 49 tabletter (til 98-pakning)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

49 depottabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

QR-kode skal inkluderes
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske til flaske (30- og 90-pakning)

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

QR-kode skal inkluderes
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Flaskeetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

Viktig å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske til blister/flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 45 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

QR-kode skal inkluderes
For mer informasjon og veiledning vedrørende bruk av RINVOQ gå til www.rinvoq.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rinvoq 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Flaskeetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 45 mg upadacitinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Tabletten skal ikke tygges, knuses eller deles. Svelges hele.

Ikke svelg tørkemidlet.

Viktig å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

RINVOQ 15 mg depottabletter
RINVOQ 30 mg depottabletter
RINVOQ 45 mg depottabletter

upadacitinib

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva RINVOQ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RINVOQ
3. Hvordan du bruker RINVOQ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RINVOQ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva RINVOQ er og hva det brukes mot

RINVOQ inneholder virkestoffet upadacitinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles for Janus-kinase-hemmere. Ved å senke aktiviteten til et enzym i kroppen som kalles Janus-kinase, reduserer RINVOQ betennelse ved følgende sykdommer:

- Revmatoid artritt
- Psoriasisartritt
- Aksial spondyloartritt
    - Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt
    - Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondyloartritt)
- Atopisk dermatitt
- Ulcerøs kolitt
- Crohns sykdom

<u>Revmatoid artritt</u>
RINVOQ brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt) hos voksne. Revmatoid artritt er en sykdom som fører til betennelse i ledd. Dersom du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du får andre legemidler først. Et av disse vil vanligvis være metotreksat. Hvis disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få RINVOQ enten alene eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av revmatoid artritt.

RINVOQ kan hjelpe til å redusere smerte, stivhet og hevelser i leddene, redusere tretthet, og det kan bremse skadeutvikling på bein og brusk i leddene dine. Disse effektene kan forenkle dine normale daglige aktiviteter og dermed forbedre livskvaliteten din.

Psoriasisartritt
RINVOQ brukes til behandling av psoriasisartritt hos voksne. Psoriasisartritt er en sykdom som fører til betente ledd og psoriasis. Det kan hende du først får andre legemidler hvis du har aktiv psoriasisartritt. Hvis disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få RINVOQ enten alene eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av psoriasisartritt.

RINVOQ kan hjelpe til å redusere smerte, stivhet og hevelser i og rundt leddene, smerter og stivhet i ryggraden, psoriasisutslett og tretthet, og det kan bremse skadeutvikling på bein og brusk i leddene. Disse effektene kan forenkle dine normale daglige aktiviteter og dermed forbedre livskvaliteten din.

Aksial spondyloartritt (ikke-radiografisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt)
RINVOQ brukes til behandling av aksial spondyloartritt hos voksne. Aksial spondyloartritt er en sykdom som hovedsakelig forårsaker betennelse i ryggraden. Det kan hende du først får andre legemidler hvis du har aktiv aksial spondyloartritt. Hvis disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få RINVOQ til behandling av aksial spondyloartritt.

RINVOQ kan hjelpe til å redusere ryggsmerter, stivhet og betennelse i ryggraden. Disse effektene kan forenkle dine normale daglige aktiviteter og dermed forbedre livskvaliteten din.

Atopisk dermatitt
RINVOQ brukes til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem, hos voksne og ungdom fra 12 år. RINVOQ kan brukes sammen med legemidler mot eksem som smøres på huden, eller det kan brukes alene.

Å bruke RINVOQ kan forbedre tilstanden til huden din, og redusere kløe og oppblussinger. RINVOQ kan hjelpe til å forbedre symptomer på smerte, angst og depresjon som personer med atopisk dermatitt kan ha. RINVOQ kan også bidra til å forbedre søvnforstyrrelser og generell livskvalitet.

Ulcerøs kolitt
Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. RINVOQ brukes til å behandle voksne med ulcerøs kolitt som ikke har hatt god nok respons på eller som ikke har tolerert tidligere behandling.

RINVOQ kan hjelpe til å redusere tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, magesmerter og behovet for å skynde seg til og antallet ganger du går på toalettet. Disse effektene kan forenkle dine normale daglige gjøremål og redusere tretthet.

Crohns sykdom
Crohns sykdom er en betennelsessykdom som kan forekomme i alle deler av fordøyelseskanalen, men som hyppigst rammer tarmen. RINVOQ brukes til å behandle voksne med Crohns sykdom som ikke har hatt god nok respons på eller som ikke har tolerert tidligere behandling.

RINVOQ kan hjelpe til å redusere tegn og symptomer på sykdommen, inkludert behovet for å skynde seg til og antallet ganger du går på toalettet, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Disse effektene kan forenkle dine normale daglige gjøremål og redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker RINVOQ

Bruk ikke RINVOQ
- dersom du er allergisk overfor upadacitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har en alvorlig infeksjon (som lungebetennelse eller bakteriell hudinfeksjon)
- dersom du har aktiv tuberkulose
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du er gravid (se avsnittet Graviditet, amming og prevensjon)

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker og under behandling med RINVOQ dersom:
- du har en infeksjon eller hvis du ofte får infeksjoner. Snakk med legen din dersom du får symptomer slik som feber, sår, føler deg trøttere enn normalt eller tannproblemer siden disse kan være tegn på infeksjon. RINVOQ kan redusere kroppens evne til å bekjempe infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke sjansen for at du får en ny infeksjon. Dersom du har diabetes eller er 65 år eller eldre kan du ha en økt sjanse for å få infeksjoner
- du har hatt tuberkulose, eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose. Legen vil teste deg for tuberkulose før oppstart av behandling med RINVOQ, og kan teste deg på nytt under behandlingen
- du har hatt helvetesild (herpes zoster), fordi RINVOQ kan føre til at infeksjonen kommer tilbake. Snakk med lege hvis du utvikler et smertefullt hudutslett med blemmer da dette kan være tegn på helvetesild
- du har hatt hepatitt B eller C
- du nylig har blitt vaksinert eller planlegger å vaksinere deg, fordi levende vaksiner er ikke anbefalt under behandling med RINVOQ
- du har eller har hatt kreft tidligere, røyker eller har røyket tidligere, fordi legen din vil diskutere med deg om RINVOQ er egnet for deg
- ikke-melanom hudkreft har blitt observert hos pasienter som tar RINVOQ. Legen din kan anbefale at du får jevnlige hudundersøkelser når du tar RINVOQ. Dersom nye hudlesjoner oppstår under eller etter behandling eller om eksisterende lesjoner endrer utseende, snakk med legen din.
- du har eller har hatt hjerteproblemer, fordi legen din vil diskutere med deg om RINVOQ er egnet for deg
- leveren ikke fungerer så godt som den skal
- du har tidligere hatt blodpropp i en blodåre (vene) i beina (dyp venetrombose) eller lungene (lungeemboli) eller har en økt risiko for å utvikle dette (for eksempel: dersom du nylig har hatt en større operasjon, dersom du bruker hormonell prevensjon/hormonell substitusjonsbehandling, dersom en blodproppforstyrrelse er identifisert hos deg eller hos nære slektninger). Legen din vil diskutere med deg om RINVOQ er egnet for deg. Snakk med lege dersom du får plutselig kortpusthet eller pustevansker, brystsmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i benet eller armen, smerte eller ømhet i bena, eller rødhet eller misfarging i benet eller armen, da dette kan være tegn på blodpropp i venene
- du har nyreproblemer
- du har uforklarlige magesmerter, har eller har hatt divertikulitt (smertefull betennelse i små lommer i tarmslimhinnen) eller sår i mage eller tarm, eller du bruker ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler.

Snakk med lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:
- symptomer slik som utslett (elveblest), pusteproblemer eller hevelse i leppene, tungen eller halsen, du kan ha en allergisk reaksjon. Noen personer som tok RINVOQ hadde alvorlige allergiske reaksjoner. Dersom du opplever noen av disse symptomene under behandling med RINVOQ, slutt å ta RINVOQ og få akutt medisinsk hjelp umiddelbart
- alvorlig magesmerte, spesielt ledsaget av feber, kvalme og oppkast.

Blodprøver
Du vil ha behov for å ta blodprøver før du starter med eller mens du bruker RINVOQ. Dette er for å undersøke for et lavt antall røde blodceller (anemi), lavt antall hvite blodceller (nøytropeni eller lymfopeni), høyt fettinnhold i blodet (kolesterol) eller høye nivåer av leverenzymer. Blodprøvene skal sikre at behandling med RINVOQ ikke forårsaker problemer.

Eldre
Det er en høyere forekomst av infeksjon hos pasienter 65 år og eldre. Snakk med lege så fort du merker tegn eller symptomer på en infeksjon.

Pasienter 65 år og eldre kan ha en høyere risiko for infeksjoner, hjerteproblemer inkludert hjerteinfarkt og noen krefttyper. Legen din vil diskutere med deg dersom RINVOQ er egnet for deg.

Barn og ungdom

RINVOQ er ikke anbefalt til bruk hos barn under 12 år eller ungdom som veier under 30 kg med atopisk dermatitt. Dette skyldes at bruk av legemidlet ikke er blitt undersøkt hos disse pasientene.

RINVOQ er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år med revmatoid artritt, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt (ikke-radiografisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt), ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Dette skyldes at bruk av legemidlet ikke er blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og RINVOQ
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi enkelte legemidler kan redusere hvor godt RINVOQ virker, eller øke risikoen for å få bivirkninger. Det er veldig viktig å snakke med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende:
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol)
- legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin)
- legemidler til behandling av Cushings syndrom (f.eks. ketokonazol)
- legemidler til behandling av tuberkulose (f.eks. rifampicin)
- legemidler til behandling av anfall (f.eks. fenytoin)
- legemidler som påvirker immunsystemet ditt (f.eks. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus)
- legemidler som kan øke risikoen for gastrointestinal perforering eller divertikulitt slik som ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (vanligvis brukt for å behandle smertefulle tilstander og/eller betennelsestilstander i muskler eller ledd), og/eller opioider (brukt ved behandling av sterke smerter), og/eller kortikosteroider (vanligvis brukt til behandling av betennelsestilstander)
- legemidler til behandling av diabetes eller hvis du har diabetes. Legen din kan bestemme om du trenger mindre antidiabetiske legemidler mens du tar upadacitinib.

Snakk med lege eller apotek før du tar RINVOQ dersom noen av punktene ovenfor gjelder deg eller om du er usikker på om det gjelder deg.

Graviditet, amming og prevensjon

Graviditet
RINVOQ skal ikke brukes under graviditet.

Amming
Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. RINVOQ skal ikke brukes under amming, da det er ukjent om dette legemidlet utskilles i morsmelk. Du og legen din bør bestemme om du skal amme eller bruke RINVOQ. Du skal ikke gjøre begge deler.

Prevensjon
Dersom du er kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon for å unngå å bli gravid mens du tar RINVOQ og i minst 4 uker etter den siste dosen av RINVOQ. Kontakt lege umiddelbart dersom du blir gravid i denne perioden.

Hvis barnet ditt har sin første menstruasjon mens hun tar RINVOQ, skal du informere legen.

Kjøring og bruk av maskiner
RINVOQ har ingen eller begrenset påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker RINVOQ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye RINVOQ du skal ta

Hvis du har revmatoid artritt, psoriasisartritt eller aksial spondyloartritt (ikke-radiografisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt)

Den anbefalte dosen er én 15 mg tablett én gang daglig.

Hvis du har atopisk dermatitt

Voksne:
Den anbefalte dosen er 15 mg eller 30 mg som forskrevet av legen, som én tablett én gang daglig. Legen din kan øke eller redusere dosen din avhengig av hvor godt legemidlet virker.

Eldre:
Hvis du er 65 år eller eldre, er den anbefalte dosen 15 mg én gang daglig.

Ungdom (fra 12 til 17 år) som veier minst 30 kg:
Den anbefalte dosen er én 15 mg tablett én gang daglig.

Hvis du har ulcerøs kolitt

Den anbefalte dosen er én 45 mg tablett én gang daglig i 8 uker. Legen din kan velge å forlenge den innledende dosen på 45 mg med ytterligere 8 uker (i totalt 16 uker). Dette vil bli etterfulgt av én 15 mg eller én 30 mg tablett én gang daglig for langtidsbehandling. Legen din kan øke eller redusere dosen din avhengig av hvordan du reagerer på medisinen.

Eldre:
Hvis du er 65 år eller eldre, er den anbefalte dosen 15 mg én gang daglig for langtidsbehandling.

Legen din kan redusere dosen din hvis du har nyreproblemer, eller du får foreskrevet visse andre legemidler.

Hvis du har Crohns sykdom

Den anbefalte dosen er én 45 mg tablett én gang daglig i 12 uker. Dette vil bli etterfulgt av én 15 mg eller én 30 mg tablett én gang daglig for langtidsbehandling. Legen din kan øke eller redusere dosen din avhengig av hvordan du reagerer på medisinen.

Eldre:
Hvis du er 65 år eller eldre, er den anbefalte dosen 15 mg én gang daglig for langtidsbehandling.

Legen din kan redusere dosen din hvis du har nyreproblemer, eller du får foreskrevet visse andre legemidler.

Hvordan du bruker RINVOQ

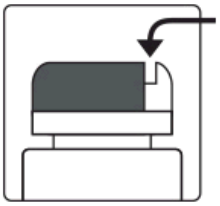
- Svelg tabletten hel med vann. Ikke del, knus, tygg eller knekk tabletten før du svelger den, da dette kan endre hvor mye legemiddel som tas opp i kroppen din.
- Det kan være lettere for deg å huske å ta dosen din av RINVOQ, dersom du tar depottabletten til samme tid hver dag.
- Tabletten kan tas med eller uten mat.
- Ikke svelg tørkemidlet.
- Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt mens du tar (eller behandles med) RINVOQ, da disse kan gi større sannsynlighet for bivirkninger ved å øke mengden legemiddel i kroppen.

Dersom du tar for mye av RINVOQ
Kontakt lege dersom du tar for mye av RINVOQ. Du kan få noen av bivirkningene som er oppgitt i avsnitt 4.

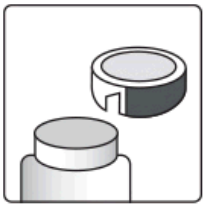
Dersom du har glemt å ta RINVOQ
- Dersom du går glipp av en dose, ta den så snart du husker det.
- Dersom du glemmer en dose en hel dag, skal du hoppe over denne dosen. Ta kun én enkeltdose som vanlig neste dag.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med RINVOQ
Ikke avbryt behandling med RINVOQ med mindre legen din ber deg om det.

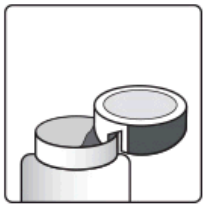
Hvordan åpne flasken



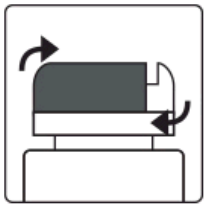
Foliekutter – på flaskekorken



1. Hvordan stikke hull på folien
1a. Fjern korken fra flasken ved å presse den ned og samtidig vri den mot klokken.
1b. Snu korken og plasser foliekutteren nærme forseglingskanten til folien.



2. Press ned for å lage et hull i folien, og beveg kutteren rundt langs foliekanten for å fortsette å kutte opp folien.



3. Når du har tatt tabletten din, sett tilbake korken og lukk flasken.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan RINVOQ forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger
Snakk med legen din eller oppsøk legehjelp umiddelbart ved ethvert tegn på:
- infeksjon slik som helvetesild eller smertefullt hudutslett med blemmer (herpes zoster) – vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- lungebetennelse (pneumoni), som kan føre til kortpustethet, feber og slimhoste – vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- infeksjon i blodet (sepsis) – mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- allergisk reaksjon (tetthet i brystet, hvesing, hevelse i lepper, tunge eller svelg, elveblest) – mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Andre bivirkninger
Snakk med lege dersom du oppdager noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- betennelse i hals og nese
- akne

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- ikke-melanom hudkreft
- hoste
- feber
- forkjølelsessår (herpes simplex)
- føle seg dårlig i magen (kvalme)
- økt mengde av et enzym som kalles kreatinkinase, som påvises i blodprøver
- lavt antall hvite blodceller, som påvises i blodprøver
- økt nivå av kolesterol (en type fett i blodet), som påvises i prøver
- økt nivå av leverenzymer, som påvises i blodprøver (tegn på leverproblemer)
- vektøkning
- betennelse (hevelse) i hårsekkene

- influensa
- anemi
- smerte i magen (buken)
- fatigue (føler deg uvanlig trett og svak)
- hodepine
- elveblest (urtikaria)
- urinveisinfeksjon
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- soppinfeksjon (trøske) i munnen (hvite flekker i munnen)
- økt nivå av triglyserider (en type fett) i blodet, som påvises i prøver
- divertikulitt (smertefull betennelse i små utposninger i tarmens slimhinne)
- gastrointestinal perforering (et hull i tarmen)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer RINVOQ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten, på blisteret og esken etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i original blisterpakning eller flaske med lokket tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av RINVOQ

Virkestoffet er upadacitinib.

RINVOQ 15 mg depottabletter
- Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 15 mg upadacitinib.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat.
  - Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol, talkum, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172).

RINVOQ 30 mg depottabletter
- Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 30 mg upadacitinib.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat.
  - Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol, talkum, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

RINVOQ 45 mg depottabletter
- Hver depottablett inneholder upadacitinibhemihydrat, tilsvarende 45 mg upadacitinib.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat.
  - Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol, talkum, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

Hvordan RINVOQ ser ut og innholdet i pakningen

RINVOQ 15 mg depottabletter

RINVOQ 15 mg depottabletter er lilla, avlange, bikonvekse tabletter merket med «a15» på den ene siden.

Tablettene er tilgjengelig i blisterpakninger eller flasker.
RINVOQ er tilgjengelig i esker som inneholder 28 eller 98 depottabletter og i en multipakning på 84 som består av 3 esker som hver inneholder 28 depottabletter.
Hvert kalenderblister inneholder 7 tabletter.

RINVOQ er tilgjengelig i flasker med tørkemiddel som inneholder 30 depottabletter. Hver pakning inneholder 1 flaske (30-pakning) eller 3 flasker (90-pakning).

RINVOQ 30 mg depottabletter

RINVOQ 30 mg depottabletter er røde, avlange, bikonvekse tabletter merket med «a30» på den ene siden.

Tablettene er tilgjengelig i blisterpakninger eller flasker.

RINVOQ er tilgjengelig i esker som inneholder 28 eller 98 depottabletter.
Hvert kalenderblister inneholder 7 tabletter.

RINVOQ er tilgjengelig i flasker med tørkemiddel som inneholder 30 depottabletter. Hver pakning inneholder 1 flaske (30-pakning) eller 3 flasker (90-pakning).

RINVOQ 45 mg depottabletter

RINVOQ 45 mg depottabletter er gule til spraglete gule, avlange, bikonvekse tabletter merket med «a45» på den ene siden.

Tablettene er tilgjengelig i blisterpakninger eller flasker.

RINVOQ er tilgjengelig i esker som inneholder 28 depottabletter.
Hvert kalenderblister inneholder 7 tabletter.

RINVOQ er tilgjengelig i flasker med tørkemiddel som inneholder 28 depottabletter. Hver pakning inneholder 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Detaljert og oppdatert informasjon om dette produktet er også tilgjengelig ved å skanne QR-koden nedenfor eller på ytterpakningen, med en smarttelefon. Samme informasjon er også tilgjengelig på følgende lenke: www.rinvoq.eu.

QR-kode skal inkluderes

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for upadacitinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om hypoglykemi hos pasienter behandlet for diabetes fra litteraturen, spontane rapporter i noen tilfeller inkludert en nær temporal relasjon, frafall av bivirkning ved seponering (positive de-challenge) og tilfeller der antidiabetisk behandling ble seponert eller dosen redusert, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom upadacitinib og hypoglykemi hos pasienter behandlet for diabetes er en rimelig mulighet i lys av en plausibel virkningsmekanisme og potensiell klasseeffekt. PRAC konkluderte at produktinformasjonen for produkter som inneholder upadacitinib bør endres i henhold til dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for upadacitinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder upadacitinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).