

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

RINVOQ 15 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 45 mg upadacitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

RINVOQ 15 mg depottabletter

Lilla, aflange, bikonvekse depottabletter på 14 x 8 mm og præget med "a15" på den ene side.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Røde, aflange, bikonvekse depottabletter på 14 x 8 mm og præget med "a30" på den ene side.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Gule til meleret gule, aflange, bikonvekse depottabletter på 14 x 8 mm og præget med "a45" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

RINVOQ er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD'er). RINVOQ kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Psoriasisarthritis

RINVOQ er indiceret til behandling af aktiv psoriasisarthritis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for et eller flere sygdomsmodificerende anti-reumatiske lægemidler (DMARD'er). RINVOQ kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Aksial spondyloarthritis

Non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA)

RINVOQ er indiceret til behandling af aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation, som kan ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-billedannelse (MR), som har responderet utilstrækkeligt på non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Ankyloserende spondylitis (AS, radiografisk aksial spondyloarthritis)

RINVOQ er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der har udvist utilstrækkeligt respons på konventionel behandling.

Atopisk dermatitis

RINVOQ er indiceret til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne og unge fra 12 år, hvor systemisk behandling er relevant.

Colitis ulcerosa

RINVOQ er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, der har udvist utilstrækkeligt respons, mistet respons, eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.

Crohns sygdom

RINVOQ er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, der har udvist utilstrækkeligt respons, mistet respons eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.

4.2 Dosering og administration

Behandling med upadacitinib bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, som upadacitinib er indiceret til.

Dosering

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og aksial spondyloarthritis

Den anbefalede dosis upadacitinib er 15 mg én gang dagligt.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter med aksial spondyloarthritis, der ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling. Nogle patienter med initialt delvist respons kan have gavn af fortsat behandling efter de første 16 uger.

Atopisk dermatitis

Voksne

Den anbefalede dosis upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang dagligt baseret på sværhedsgrad af sygdom hos den enkelte patient.

- En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli (VTE), alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (major adverse cardiovascular events, (MACE)) og malignitet (se pkt. 4.4).
En dosis på 30 mg én gang dagligt kan være passende til patienter med høj sygdomsbyrde, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4) eller
- patienter med utilstrækkeligt respons på 15 mg én gang dagligt.
- Laveste effektive dosis for vedligeholdelse af respons skal overvejes.

Til patienter i alderen 65 år og derover er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Unge (fra 12 til 17 år)

Den anbefalede dosis upadacitinib er 15 mg én gang dagligt til unge, som vejer mindst 30 kg.

Samtidige topikale behandlinger

Upadacitinib kan bruges med eller uden topikale kortikosteroider. Topikale calcineurin-hæmmere kan bruges til følsomme områder som f.eks. ansigt, hals og intertriginøse og genitale områder.

Det bør overvejes at seponere behandlingen med upadacitinib hos patienter, der ikke har vist tegn på gavn af behandlingen efter 12 ugers behandling.

Colitis ulcerosa

Induktion

Den anbefalede induktionsdosis af upadacitinib er 45 mg én gang dagligt i 8 uger. Patienter, som ikke opnår tilstrækkelig terapeutisk fordel senest i uge 8, kan fortsætte med upadacitinib 45 mg én gang dagligt i yderligere 8 uger (se pkt. 4.8 og 5.1). Upadacitinib skal seponeres hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk fordel senest i uge 16.

Vedligeholdelse

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang dagligt baseret på sværhedsgrad af sygdom hos den enkelte patient:

- En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for venøs tromboemboli (VTE), MACE og malignitet (se pkt. 4.4).
En dosis på 30 mg én gang dagligt kan være passende til nogle patienter, som for eksempel patienter med høj sygdomsbyrde eller patienter, der har brug for 16 ugers induktionsbehandling, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4) eller
- som ikke har tilstrækkelig terapeutisk fordel på 15 mg én gang dagligt.
- Laveste effektive dosis for vedligeholdelse af respons skal anvendes.

Til patienter i alderen 65 år og derover er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Hos patienter, der har responderet på behandling med upadacitinib, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i overensstemmelse med standardbehandling.

Crohns sygdom

Induktion

Den anbefalede induktionsdosis af upadacitinib er 45 mg én gang dagligt i 12 uger. For patienter, som ikke har opnået tilstrækkelig terapeutisk fordel efter de indledende 12 ugers induktion, kan forlænget induktion i yderligere 12 uger med en dosis på 30 mg én gang dagligt overvejes. For disse patienter skal upadacitinib seponeres, hvis der ikke er tegn på terapeutisk fordel efter 24 ugers behandling.

Vedligeholdelse

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af upadacitinib er 15 mg eller 30 mg én gang dagligt baseret på tilstanden hos den enkelte patient:

- En dosis på 15 mg anbefales til patienter med højere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4).
- En dosis på 30 mg én gang dagligt kan være passende til patienter med høj sygdomsbyrde, som ikke har højere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4), eller som ikke viser tilstrækkelig terapeutisk fordel på 15 mg én gang dagligt.
- Laveste effektive dosis for vedligeholdelse af respons skal anvendes.

Til patienter i alderen 65 år og derover er den anbefalede vedligeholdelsesdosis 15 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Hos patienter, der har responderet på behandling med upadacitinib, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i overensstemmelse med standardbehandling.

Interaktioner

Den anbefalede induktionsdosis til patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom, der bliver behandlet med stærke hæmmere af cytochrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketoconazol, clarithromycin), er 30 mg én gang dagligt, og den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 15 mg én gang dagligt (se pkt. 4.5).

Indledning af behandling

Behandling bør ikke indledes hos patienter med et absolut lymfocytal (ALC) på $< 0,5 \times 10^9$ celler/l et absolut neutrofilal (ANC) på $< 1 \times 10^9$ celler/l eller et hæmoglobinniveau (Hb) på < 8 g/dl (se pkt. 4.4 og 4.8).

Afbrydelse af behandlingen

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, bør behandlingen afbrydes, indtil infektionen er under kontrol.

Dosisafbrydelser kan være nødvendige for at behandle unormale laboratorieværdier, jf. tabel 1.

Tabel 1 Laboratoriemålinger og monitoreringsvejledning

Laboratoriemåling	Handling	Monitoreringsvejledning
Absolut neutrofilal (ANC)	Behandlingen bør afbrydes, hvis ANC er $< 1 \times 10^9$ celler/l, og kan genoptages, når ANC igen ligger over denne værdi	Vurderes ved <i>baseline</i> og derefter højst 12 uger efter indledning af behandling. Vurderes derefter i henhold til den individuelle patientbehandling.
Absolut lymfocytal (ALC)	Behandlingen bør afbrydes, hvis ALC er $< 0,5 \times 10^9$ celler/l, og kan genoptages, når ALC igen ligger over denne værdi	
Hæmoglobin (Hb)	Behandlingen bør afbrydes, hvis Hb er < 8 g/dl, og kan genoptages, når Hb igen ligger over denne værdi	
Leveraminotransferaser	Behandlingen bør afbrydes midlertidigt, hvis der er mistanke om lægemiddelinduceret leverskade	Vurderes ved <i>baseline</i> og derefter i henhold til den rutinemæssige patientbehandling.
Lipider	Patienterne bør behandles i henhold til de internationale	Vurderes 12 uger efter behandlingsstart og

	kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi	derefter i henhold til de internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi
--	---	--

Særlige populationer

Ældre

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og aksial spondyloarthritis

Der foreligger kun begrænsede data om patienter i alderen 75 år og derover.

Atopisk dermatitis

Til atopisk dermatitis frarådes brug af dosis på mere end 15 mg hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 4.8).

Colitis ulcerosa og Crohns sygdom

Til colitis ulcerosa og Crohns sygdom frarådes brug af dosis på mere end 15 mg én gang dagligt til vedligeholdelsesbehandling hos patienter i alderen 65 år og ældre (se pkt. 4.8). Upadacitinibs sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 75 år og derover er endnu ikke klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af upadacitinib hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Upadacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion som beskrevet i tabel 2. Brugen af upadacitinib er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og frarådes derfor til disse patienter.

Tabel 2 Anbefalet dosis til svært nedsat nyrefunktion^a

Terapeutisk indikation	Anbefalet dosis én gang dagligt
Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondyloarthritis, atopisk dermatitis	15 mg
Colitis ulcerosa, Crohns sygdom	Induktion: 30 mg
	Vedligeholdelse: 15 mg
^a estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 15 til < 30 ml/min/1,73 m ²	

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Upadacitinib bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved RINVOQ hos børn under 12 år med atopisk dermatitis er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Der foreligger ingen data om klinisk eksponering hos unge < 40 kg (se pkt. 5.2).

Sikkerheden og virkningen ved RINVOQ hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondyloarthritis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

RINVOQ er til oral anvendelse og skal tages én gang dagligt med eller uden mad og kan tages når som helst på dagen. Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, knuses eller tygges. Dette skal sikre, at patienten får hele dosis korrekt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB) eller aktive alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Upadacitinib bør kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig hos patienter:

- i alderen 65 år og derover;
- patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risiko faktorer (som nuværende eller tidligere langtidsrygere) i anamnesen;
- patienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen)

Anvendelse hos patienter i alderen 65 år og ældre

I betragtning af den øgede risiko for MACE, malignitet, alvorlige infektioner og dødelighed af alle årsager hos patienter i alderen 65 år og ældre, som er set i et stort randomiseret studie med tofacitinib (en anden Janus kinase (JAK-hæmmer), bør upadacitinib kun anvendes hos disse patienter, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig.

Hos patienter i alderen 65 år og ældre er der en øget risiko for bivirkninger med upadacitinib 30 mg én gang daglig. Den anbefalede dosis til langtidsbrug er hos denne patientpopulation derfor 15 mg én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunsupprimerende lægemidler

Kombination med andre potente immunsuppressiva som f.eks. azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus samt biologiske DMARD'er eller andre JAK-hæmmere er ikke undersøgt i kliniske studier og anbefales ikke, da en risiko for additiv immunsuppression ikke kan udelukkes.

Alvorlige infektioner

Der er rapporteret om alvorlige infektioner, herunder tilfælde med dødelig udgang, hos patienter i behandling med upadacitinib. De hyppigste alvorlige infektioner, der er indberettet ved anvendelse af upadacitinib, omfatter lungebetændelse og cellulitis (se pkt. 4.8). Der er rapporteret om tilfælde af bakteriel meningitis og sepsis hos patienter i behandling med upadacitinib. Der er også rapporteret om opportunistiske infektioner ved anvendelse af upadacitinib, herunder tuberkulose, herpes zoster i flere dermatomer, oral/øsofageal candidiasis og cryptokokkose.

Behandling med upadacitinib bør ikke iværksættes hos patienter med en aktiv alvorlig infektion, herunder lokaliserede infektioner.

Overvej risici og fordele inden iværksættelse af upadacitinib-behandling hos patienter:

- med kronisk eller tilbagevendende infektion

- der har været eksponeret for tuberkulose
- der tidligere har haft en alvorlig eller opportunistisk infektion
- der har opholdt sig eller rejst i områder med endemisk tuberkulose eller endemiske mykoser, eller
- med underliggende tilstande, der kan prædisponere dem for infektion.

Patienterne bør overvåges tæt for udvikling af tegn og symptomer på infektion under og efter behandling med upadacitinib. Behandlingen med upadacitinib bør afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig eller opportunistisk infektion. En patient, der udvikler en ny infektion under behandling med upadacitinib, bør med det samme underkastes komplet diagnostisk testning målrettet en immunkompromitteret patient; der bør iværksættes relevant antimikrobiel behandling, patienten bør overvåges tæt, og behandlingen med upadacitinib bør afbrydes, hvis patienten ikke udviser respons på antimikrobiel behandling. Behandlingen med upadacitinib bør genoptages, når infektionen er under kontrol.

En højere forekomst af alvorlige infektioner blev set med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg.

Da der ses en højere forekomst af infektioner hos ældre og generelt hos diabetikere, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre og diabetikere. Hos patienter i alderen 65 år og ældre bør upadacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 4.2).

Tuberkulose

Patienten bør screenes for tuberkulose (TB), før behandlingen med upadacitinib iværksættes. Upadacitinib bør ikke gives til patienter med aktiv TB (se pkt. 4.3). Anti-TB-behandling bør overvejes inden påbegyndelse af upadacitinib hos patienter med tidligere ubehandlet latent TB eller patienter med risikofaktorer for TB-infektion.

Det anbefales at rådføre sig med en speciallæge med erfaring i behandling af TB for at understøtte beslutningen om, hvorvidt det er relevant at iværksætte anti-TB-behandling hos den enkelte patient.

Patienterne bør overvåges for udvikling af tegn og symptomer på TB, også patienter, der er testet negative for latent TB-infektion, inden iværksættelse af behandlingen.

Virus-reakivering

I kliniske studier er der rapporteret om virus-reakivering, herunder tilfælde af herpesvirus-reakivering (f.eks. herpes zoster) (se pkt. 4.8). Risikoen for herpes zoster synes at være større hos japanske patienter behandlet med upadacitinib. Hvis en patient udvikler herpes zoster, bør det overvejes at afbryde upadacitinib-behandlingen, indtil episoden har fortaget sig.

Screening for viral hepatitis og overvågning for reaktivering bør ske hhv. før og under behandling med upadacitinib. Patienter, der testede positive for hepatitis C-antistoffer og hepatitis C-virus RNA, blev ekskluderet fra kliniske studier. Patienter, der testede positive for hepatitis B-overfladeantigen eller hepatitis B-virus DNA, blev ekskluderet fra kliniske studier. Hvis der identificeres hepatitis B-virus DNA under behandling med upadacitinib, bør en hepatolog tages med på råd.

Vaccination

Der foreligger ingen data vedrørende responset på vaccination med levende vacciner hos patienter, der får upadacitinib. Anvendelse af levende, svækkede vacciner under eller umiddelbart inden behandling med upadacitinib anbefales ikke. Inden behandling med upadacitinib anbefales det, at patienterne bringes ajour med immuniseringer, herunder profylaktisk zoster-vaccination, i henhold til gældende immuniseringsretningslinjer. (se pkt. 5.1 for data om inaktiveret pneumokok polysaccharid konjugeret vaccine (13-valent, adsorberet) og samtidig brug med upadacitinib).

Malignitet

Lymfom og andre maligniteter er set hos patienter, som fik JAK-hæmmere inklusive upadacitinib.

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis på 50 år og ældre med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås en højere forekomst af malignitet, specielt lungekræft, lymfom og non-melanom hudkræft (NMSC) med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere.

En højere forekomst af malignitet blev set med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg.

Hos patienter i alderen 65 år og ældre, der er nuværende eller tidligere langtidsrygere eller med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen) bør upadacitinib derfor kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig.

Non-melanom hudkræft

Der er rapporteret om NMSC hos patienter i behandling med upadacitinib (se pkt. 4.8). En højere forekomst af NMSC blev set med upadacitinib 30 mg sammenlignet med upadacitinib 15 mg. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales til alle patienter specielt dem, med risiko for hudkræft.

Hæmatologiske anomalier

I kliniske studier sås et absolut neutrofilantal (ANC) på $< 1 \times 10^9$ celler/l, et absolut lymfocytaltal (ALC) på $< 0,5 \times 10^9$ celler/l og et hæmoglobinniveau på < 8 g/dl hos ≤ 1 % af patienterne (se pkt. 4.8). Behandlingen bør ikke påbegyndes eller bør afbrydes midlertidigt hos patienter, hvor der ved den rutinemæssige patientbehandling ses et ANC på $< 1 \times 10^9$ celler/l, et ALC på $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller et hæmoglobinniveau på < 8 g/dl (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale perforationer

Tilfælde af diverticulitis og gastrointestinale perforationer er blevet rapporteret i kliniske studier og fra kilder efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Upadacitinib bør anvendes med forsigtighed til patienter, der kan være i risiko for gastrointestinal perforation (f.eks. patienter with divertikelsygdom, diverticulitis i anamnesen, eller som tager non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), kortikosteroider eller opioider). Patienter med aktiv Crohns sygdom har øget risiko for at udvikle intestinal perforation. Patienter med nye abdominale tegn og symptomer bør evalueres straks for tidlig identifikation af diverticulitis eller gastrointestinal perforation.

Alvorlige kardiovaskulære bivirkninger

Tilfælde af MACE blev set i kliniske studier med upadacitinib.

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 50 år og ældre med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås en højere forekomst af MACE, defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardieinfarkt (MI) og ikke-dødelig slagtilfælde med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere.

Hos patienter i alderen 65 år og ældre, der er nuværende eller tidligere langtidsrygere eller patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom i anamnesen eller andre kardiovaskulære risikofaktorer bør upadacitinib derfor kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig.

Lipider

Behandling med upadacitinib var forbundet med dosisafhængige, forhøjede lipidparametre, herunder total kolesterol, lavdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-kolesterol) og højdensitetslipoproteinkolesterol (HDL-kolesterol) (se pkt. 4.8). Det forhøjede LDL-kolesterol faldt til niveauet før behandling, som respons på statin-behandling, om end evidensen er begrænset. Effekten af forhøjede lipidparametre på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke fastlagt (se pkt. 4.2 for monitoreringsvejledning).

Forhøjede leveraminotransferaser

Behandling med upadacitinib var forbundet med øget forekomst af forhøjede leverenzzymer, sammenholdt med placebo.

Vurderes ved *baseline* og derefter i henhold til den rutinemæssige patientbehandling. Det anbefales at undersøge årsagen til forhøjede leverenzzymer hurtigt for at identificere potentielle tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade.

Hvis der ses forhøjet ALAT eller ASAT ved den rutinemæssige patientbehandling, og hvis der er mistanke om lægemiddelinduceret leverskade, bør upadacitinib-behandlingen afbrydes, indtil denne diagnose er udelukket.

Venøs tromboemboli

Der er set tilfælde af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) i kliniske studier med upadacitinib.

I et stort randomiseret aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 50 år og ældre med mindst en yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås en dosis-afhængig højere forekomst af VTE inklusive DVT og PE med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere.

Hos patienter med kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer bør upadacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se også pkt. 4.4 "Major adverse cardiovascular events" og "Malignitet").

Hos patienter med andre kendte VTE risikofaktorer end kardiovaskulære eller malignitet risikofaktorer bør upadacitinib anvendes med forsigtighed. Andre kendte VTE risikofaktorer end kardiovaskulære eller malignitet omfatter tidligere VTE, patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb, immobilisering, anvendelse af kombineret hormonelle præventionsmidler eller hormonsubstitutionsterapi og arvelig koagulationsforstyrrelse. Patienter bør under upadacitinib behandling revurderes periodisk for at vurdere for ændringer i VTE risiko. Evaluer omgående patienter med tegn og symptomer på VTE og seponer upadacitinib hos patienter med mistanke om VTE, uanset dosis.

Hypersensitivitetsreaktioner

Alvorlige hypersensitivitetsreaktioner som anafylaksi er blevet set hos patienter som fik upadacitinib. Hvis der opstår en hypersensitivitetsreaktion, afbryd upadacitinib behandlingen og indled relevant behandling (se pkt. 4.3 og 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidler, der kan påvirke upadacitinibs farmakokinetik

Upadacitinib metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4. Derfor kan upadacitinibs plasmaeksposering påvirkes af lægemidler, der er stærke hæmmere eller stærke inducere af CYP3A4.

Samtidig administration af CYP3A4-hæmmere

Upadacitinib-eksponeringen øges ved samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin og grapefrugt). I et klinisk studie sås en stigning i C_{max} og AUC for upadacitinib på hhv. 70 % og 75 % ved samtidig administration af upadacitinib og ketoconazol. Upadacitinib 15 mg én gang dagligt bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er i kronisk behandling med stærke CYP3A4-hæmmere. Upadacitinib 30 mg én gang dagligt frarådes til patienter med atopisk dermatitis, der er i kronisk behandling med stærke CYP3A4-hæmmere. Den anbefalede induktionsdosis til patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, der bruger stærke CYP3A4-hæmmere, er 30 mg én gang dagligt, og den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 15 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2). Alternativer til stærke CYP3A4-hæmmere skal overvejes ved længerevarende behandling. Mad og drikke, som indeholder grapefrugt, skal undgås under behandling med upadacitinib.

Samtidig administration af CYP3A4-inducere

Upadacitinib-eksponeringen reduceres ved samtidig administration af stærke CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin og phenytoin), og det kan føre til nedsat terapeutisk effekt af upadacitinib. I et klinisk studie sås en reduktion i C_{max} og AUC for upadacitinib på hhv. ca. 50 % og 60 % ved administration af upadacitinib efter indgift af flere doser rifampicin (en stærk CYP3A-inducer). Patienterne bør overvåges for ændringer i sygdomsaktivitet, hvis upadacitinib administreres samtidig med stærke CYP3A4-inducere.

Methotrexat og pH-modificerende lægemidler (f.eks. antacider eller protonpumpehæmmere) har ingen indvirkning på upadacitinibs plasmaeksposering.

Upadacitinibs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Administration til raske forsøgspersoner af multiple doser upadacitinib på 30 mg eller 45 mg én gang dagligt havde begrænset indvirkning på plasmaeksposeringen af midazolam (følsomt substrat for CYP3A) (24-26 % reduktion i midazolams AUC og C_{max}), hvilket indikerer, at upadacitinib 30 mg eller 45 mg én gang dagligt kan have en svag inducerende effekt på CYP3A. I et klinisk studie faldt AUC for rosuvastatin og atorvastatin hos raske forsøgspersoner med hhv. 33 % og 23 %, og rosuvastatins C_{max} faldt med 23 % efter administration af multiple doser upadacitinib på 30 mg én gang dagligt. Upadacitinib havde ingen relevant indvirkning på atorvastatins C_{max} eller plasmaeksposeringen af ortho-hydroxyatorvastatin (væsentlig aktiv atorvastatin-metabolit). Administration af multiple doser af upadacitinib 45 mg én gang dagligt til raske forsøgspersoner medførte en begrænset stigning i AUC og C_{max} for dextromethorphan (sensitivt CYP2D6-substrat) med henholdsvis 30 % og 35 %, hvilket indikerede, at upadacitinib 45 mg én gang dagligt har en svagt hæmmende effekt på CYP2D6. Dosisjustering anbefales ikke for CYP3A-substrater, CYP2D6-substrater, rosuvastatin eller atorvastatin, når upadacitinib administreres samtidigt.

Upadacitinib har ingen relevant indvirkning på plasmaeksposeringen af ethinylestradiol, levonorgestrel, methotrexat eller lægemidler, der er substrater for metabolisme via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der kan blive gravide

Kvinder, der kan blive gravide, bør have at vide, at de skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 4 uger efter den sidste dosis upadacitinib. Kvindelige pædiatriske patienter og/eller deres forældre/omsorgspersoner skal informeres om behovet for at kontakte den behandlende læge, når patienten oplever menarche, mens hun tager upadacitinib.

Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede data fra anvendelse af upadacitinib hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se punkt 5.3). Upadacitinib var teratogent hos rotter og kaniner med indvirkning på knoglerne hos rottefostre og på hjertet hos kaninfostre ved eksponering *in utero*.

Upadacitinib er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis en patient bliver gravid under behandling med upadacitinib, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om upadacitinib/metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af upadacitinib i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Upadacitinib bør ikke anvendes under amning. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med upadacitinib seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Upadacitinibs indvirkning på menneskers fertilitet er ikke undersøgt. Dyrestudier tyder ikke på skadevirkninger, hvad angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Upadacitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I placebokontrollerede kliniske studier af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og aksial spondyloarthritis var de hyppigst indberettede bivirkninger (≥ 2 % af patienterne ved mindst en af indikationerne med den højeste forekomst af de angivne indikationer) med upadacitinib 15 mg infektioner i de øvre luftveje (19,5 %), øget kreatinfosfokinase (CPK) i blodet (8,6 %), forhøjet alanintransaminase (4,3 %), bronkitis (3,9 %), kvalme (3,5 %), neutropeni (2,8 %), hoste (2,2 %), forhøjet aspartattransaminase (2,2 %) og hyperkolesterolemia (2,2 %).

I de placebokontrollerede kliniske studier af atopisk dermatitis var de hyppigst indberettede bivirkninger (≥ 2 % af patienterne) med upadacitinib 15 mg eller 30 mg infektioner i de øvre luftveje (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), hovedpine (6,3 %), øget CPK i blodet (5,5 %), hoste

(3,2 %), follikulitis (3,2 %), mavesmerter (2,9 %), kvalme (2,7 %), neutropeni (2,3 %), pyreksi (2,1 %) og influenza (2,1 %).

I de placebo-kontrollerede kliniske induktions- og vedligeholdelsesstudier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom var den hyppigst rapporterede bivirkning (≥ 3 % af patienterne) med upadacitinib 45 mg, 30 mg eller 15 mg infektioner i de øvre luftveje (19,9 %), pyreksi (8,7 %), øget kreatinfosfokinase i blodet (7,6 %), anæmi (7,4 %), hovedpine (6,6 %), akne (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropeni (6,0 %), udslæt (5,2 %), pneumoni (4,1 %), hyperkolesterolemie (4,0 %), bronkitis (3,9 %), forhøjet aspartattransaminase (3,9 %), træthed (3,9 %), follikulitis (3,6 %), forhøjet alanintransaminase (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) og influenza (3,2 %).

De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Upadacitinibs sikkerhedsprofil ved langtidsbehandling lignede generelt sikkerhedsprofilen i den placebo-kontrollerede periode på tværs af indikationer.

Tabel over bivirkninger

Den følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier.

Hyppigheden af nedenstående bivirkninger defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Hyppighederne i tabel 3 er baseret på de højeste forekomster af bivirkninger, der er rapporteret med RINVOQ i kliniske studier ved reumatologisk sygdom (15 mg), atopisk dermatitis (15 mg og 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg og 45 mg) eller Crohns sygdom (15 mg, 30 mg og 45 mg). Hvor der er observeret betydelige forskelle i hyppighed mellem indikationer, angives disse i fodnoterne under tabellen.

Tabel 3 Bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner i de øvre luftveje ^a	Bronkitis ^{a, b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Follikulitis Influenza Urinvejsinfektion Pneumoni ^{a, h}	Oral candidiasis Diverticulitis Sepsis
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Non-melanom hudkræft ^f	
Blod og lymfesystem		Anæmi ^a Neutropeni ^a Lymfopeni	
Immunsystemet		Urticaria ^{c, g}	Alvorlige hypersensitivitetsreaktioner ^{a, c}
Metabolisme og ernæring		Hyperkolesterolemie ^{a, b} Hyperlipidæmi ^{a, b}	Hypertriglyceridæmi
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste	
Mave-tarm-kanalen		Abdominalsmerter ^{a, d} Kvalme	Gastrointestinale perforationer ⁱ
Hud og subkutane væv	Akne ^{a, c, d, g}	Udslæt ^a	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed Pyreksi	
Undersøgelser		Øget kreatinfosfokinase i blodet Forhøjet ALAT ^b Forhøjet ASAT ^b Vægtøgning ^g	
Nervesystemet		Hovedpine ^a	
^a Angivet som grupperet betegnelse ^b I studier med atopisk dermatitis forekom bronkitis, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, forhøjet ALAT og forhøjet ASAT med hyppigheden ikke almindelig. ^c I studier med reumatologisk sygdom forekom akne med hyppigheden almindelig og urticaria med hyppigheden ikke almindelig. ^d I studier med colitis ulcerosa forekom akne med hyppigheden almindelig; abdominalsmerter var mindre hyppige for upadacitinib end for placebo. ^e Alvorlige hypersensitivitetsreaktioner inklusive anafylaktisk reaktion og angioødem ^f De fleste tilfælde som basalcellekarcinom og pladecellekarcinom i huden ^g Ved Crohns sygdom var hyppigheden almindelig for akne og ikke almindelig for urticaria og vægtøgning. ^h Pneumoni var almindelig ved Crohns sygdom og ikke almindelig på tværs af andre indikationer. ⁱ Hyppigheden er baseret på kliniske forsøg med Crohns sygdom			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reumatoid arthritis

Infektioner

I placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås en infektionshyppighed over 12/14 uger på 27,4 % i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, sammenholdt med 20,9 % i placebo-gruppen. I methotrexat (MTX)-kontrollerede studier sås en infektionshyppighed over 12/14 uger på 19,5 % i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg som monoterapi, sammenholdt med 24,0 % i MTX-gruppen. Den samlede langsigtede forekomst af infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, i alle fem kliniske fase 3-studier (2.630 patienter), var 93,7 hændelser pr. 100 patientår.

I placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås en hyppighed af alvorlige infektioner over 12/14 uger på 1,2 % i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, sammenholdt med 0,6% i placebo-gruppen. I MTX-kontrollerede studier var hyppigheden af alvorlige infektioner over 12/14 uger på 0,6 % i den gruppe, der fik upadacitinib 15 mg som monoterapi, sammenholdt med 0,4 % i MTX-gruppen. Den samlede langsigtede forekomst af alvorlige infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, i alle fem kliniske fase 3-studier, var 3,8 hændelser pr. 100 patientår. Den hyppigste alvorlige infektion var lungebetændelse. Forekomsten af alvorlige infektioner forblev stabil ved længerevarende eksponering.

Opportunistiske infektioner (bortset fra tuberkulose)

I placebo-kontrollerede kliniske studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås en forekomst af opportunistiske infektioner over 12/14 uger på 0,5 % i den gruppe, der fik upadacitinib 15 mg, sammenholdt med 0,3 % i placebo-gruppen. I MTX-kontrollerede studier var der ingen tilfælde af opportunistiske infektioner over 12/14 uger i den gruppe, der fik upadacitinib 15 mg som monoterapi, sammenholdt med 0,2 % i MTX-gruppen. Den samlede langsigtede forekomst af

opportunistiske infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, i alle fem kliniske fase 3-studier, var 0,6 hændelser pr. 100 patientår.

Den langsigtede forekomst af herpes zoster for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg, i alle fem kliniske fase 3-studier, var 3,7 hændelser pr. 100 patientår. De fleste tilfælde af herpes zoster omfattede et enkelt dermatom og var ikke-alvorlige.

Forhøjede leveraminotransferaser

I placebo-kontrollerede studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) på ≥ 3 x ULN (øvre normalgrænse) over op til 12/14 uger i mindst én måling hos hhv. 2,1 % og 1,5 % af de patienter, der fik upadacitinib 15 mg, sammenholdt med hhv. 1,5 % og 0,7 % af de patienter, der fik placebo. De fleste tilfælde af forhøjede aminotransferaser var asymptomatiske og forbigående.

I MTX-kontrollerede studier sås forhøjede ALAT- og ASAT-værdier på ≥ 3 x ULN over op til 12/14 uger i mindst én måling hos hhv. 0,8 % og 0,4 % af de patienter, der fik upadacitinib 15 mg, sammenholdt med hhv. 1,9 % og 0,9 % af de patienter, der fik MTX.

Mønsteret og incidensen for forhøjet ALAT/ASAT forblev på et stabilt niveau over tid, herunder i længerevarende forlængelsesstudier.

Forhøjede lipider

Behandling med upadacitinib 15 mg var forbundet med forhøjede lipidparametre, herunder total kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. Der var ingen ændring i LDL/HDL-ratioen. De forhøjede værdier sås efter 2-4 ugers behandling og forblev på et stabilt niveau ved længerevarende behandling. Blandt de patienter i de kontrollerede studier, der havde *baseline*-værdier under de fastsatte grænser, sås følgende hyppighed af patienter, hvis værdier steg til over de fastsatte grænser ved mindst én måling i løbet af 12/14 uger (herunder patienter, der havde en isoleret forhøjet værdi):

- Total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62 % vs. 31 % hos hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42 % vs. 19 % hos hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89 % vs. 61 % hos hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen
- Triglycerider $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25 % vs. 15 % hos hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen

Kreatininfosfokinase

I placebo-kontrollerede studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås forhøjet kreatininfosfokinase i løbet af op til 12/14 uger. Der blev rapporteret om forhøjet kreatininfosfokinase > 5 x ULN (øvre normalgrænse) efter 12/14 uger hos 1,0 % og 0,3 % af patienterne i hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen. De fleste tilfælde af forhøjet kreatininfosfokinase > 5 x ULN var forbigående og krævede ikke seponering af behandlingen. De gennemsnitlige kreatininfosfokinase-værdier steg efter 4 uger, idet der sås en gennemsnitlig stigning på 60 E/l efter 12 uger, hvorefter de forhøjede værdier forblev på et stabilt niveau, også ved længerevarende behandling.

Neutropeni

I placebo-kontrollerede studier, hvor patienterne fik baggrundsbehandling med DMARD'er, sås et neutrofilital på $< 1 \times 10^9$ celler/l efter op til 12/14 uger ved mindst én måling hos 1,1 % og $< 0,1$ % af patienterne i hhv. upadacitinib 15 mg-gruppen og placebo-gruppen. I kliniske studier blev

behandlingen afbrudt på grund af et absolut neutrofiltal på $< 1 \times 10^9$ celler/l (se pkt. 4.2). Det gennemsnitlige neutrofiltal faldt i løbet af 4-8 uger. De nedsatte neutrofiltal forblev på et stabilt niveau med en lavere værdi end *baseline*-værdien over tid, også ved længerevarende behandling.

Psoriasisarthritis

Samlet set svarede den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med aktiv psoriasisarthritis, som fik behandling med upadacitinib 15 mg, til den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med reumatoid arthritis. Der blev set en højere hyppighed af alvorlige infektioner (henholdsvis 2,6 hændelser pr. 100 patientår og 1,3 hændelser pr. 100 patientår) og forhøjede levertransaminaser (ALAT-forhøjelser af grad 3 og højere med hyppigheder på henholdsvis 1,4 % og 0,4 %) hos patienter, der fik behandling med upadacitinib i kombination med MTX-behandling, sammenholdt med patienter, der fik monoterapi.

Aksial spondyloarthritis

Samlet set svarede den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med aktiv aksial spondyloarthritis, som fik behandling med upadacitinib 15 mg, til den sikkerhedsprofil, der blev set hos patienter med reumatoid arthritis. Der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsfund.

Atopisk dermatitis

Infektioner

I de kliniske studiers placebo-kontrollerede periode var infektionshyppigheden over 16 uger 39 % og 43 % i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, sammenholdt med 30 % i placebo-gruppen. Den langsigtede forekomst af infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 98,5 og 109,6 hændelser pr. 100 patientår.

I placebo-kontrollerede studier var hyppigheden af alvorlige infektioner over 16 uger for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, henholdsvis 0,8 % og 0,4 % sammenholdt med 0,6 % i placebo-gruppen. Den langsigtede forekomst af alvorlige infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 2,3 og 2,8 hændelser pr. 100 patientår.

Opportunistiske infektioner (bortset fra tuberkulose)

I de kliniske studiers placebo-kontrollerede periode var den eneste rapporterede opportunistiske infektion (bortset fra tuberkulose og herpes zoster) eczema herpeticum. Hyppigheden af eczema herpeticum over 16 uger for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 0,7 % og 0,8 %, sammenholdt med 0,4 % i placebo-gruppen. Den langsigtede forekomst af eczema herpeticum for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 1,6 og 1,8 hændelser pr. 100 patientår. Der blev rapporteret ét tilfælde af øsofageal candidiasis med upadacitinib 30 mg.

Den langsigtede forekomst af herpes zoster for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 3,5 og 5,2 hændelser pr. 100 patientår. De fleste tilfælde af herpes zoster omfattede et enkelt dermatom og var ikke-alvorlige.

Unormale laboratorieværdier

Dosisafhængige ændringer i forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), lipidparametre, CPK-værdier ($> 5 \times \text{ULN}$) og neutropeni ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ celler/l) forbundet med behandling med upadacitinib lignede dem, der blev observeret i de kliniske studier med reumatologisk sygdom.

Små forhøjelser af LDL-kolesterol blev observeret efter uge 16 i studier med atopisk dermatitis.

Colitis ulcerosa

Den samlede observerede sikkerhedsprofil hos patienter med colitis ulcerosa var generelt i overensstemmelse med den, der blev observeret hos patienter med reumatoid arthritis.

Der blev observeret en højere hyppighed af herpes zoster ved en induktionsbehandlingsperiode på 16 uger vs. 8 uger.

Infektioner

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier var hyppigheden af infektion i løbet af 8 uger i den gruppe, der fik upadacitinib 45 mg, sammenlignet med placebogruppen, henholdsvis 20,7 % og 17,5 %. I det placebo-kontrollerede vedligeholdelsesstudie var hyppigheden af infektion i løbet af 52 uger i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, henholdsvis 38,4 % og 40,6 %, sammenlignet med 37,6 % i placebogruppen. Den langsigtede forekomst af infektioner for upadacitinib 15 mg og 30 mg var henholdsvis 73,8 og 82,6 hændelser pr. 100 patientår.

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier var hyppigheden af alvorlig infektion i løbet af 8 uger i både den gruppe, der fik upadacitinib 45 mg, og i placebogruppen 1,3 %. Der blev ikke observeret yderligere alvorlige infektioner i løbet af den 8 ugers forlængede behandling med upadacitinib 45 mg. I det placebo-kontrollerede vedligeholdelsesstudie var hyppigheden af alvorlig infektion i løbet af 52 uger i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, henholdsvis 3,2 % og 2,4 %, sammenlignet med 3,3 % i placebogruppen. Den langsigtede forekomst af alvorlige infektioner for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 4,1 og 3,9 hændelser pr. 100 patientår. Den hyppigst rapporterede alvorlige infektion i induktions- og vedligeholdelsesfasen var COVID-19-pneumoni.

Opportunistiske infektioner (bortset fra tuberkulose)

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier over 8 uger var hyppigheden af opportunistisk infektion (bortset fra tuberkulose og herpes zoster) 0,4 % i den gruppe, der fik upadacitinib 45 mg, og 0,3 % i placebogruppen. Der blev ikke observeret yderligere opportunistiske infektioner (bortset fra tuberkulose og herpes zoster) i løbet af den 8 ugers forlængede behandling med upadacitinib 45 mg. I det placebo-kontrollerede vedligeholdelsesstudie over 52 uger var hyppigheden af opportunistisk infektion (bortset fra tuberkulose og herpes zoster) i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, henholdsvis 0,8 % og 0,4 %, sammenlignet 0,8 % i placebogruppen. Den langsigtede forekomst af opportunistiske infektioner (bortset fra tuberkulose og herpes zoster) for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 0,6 og 0,3 hændelser pr. 100 patientår.

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier over 8 uger var hyppigheden af herpes zoster 0,6 % i den gruppe, der fik upadacitinib 45 mg, og 0 % i placebogruppen. Hyppigheden af herpes zoster var 3,9 % i løbet af 16 ugers behandling med upadacitinib 45 mg. I det placebo-kontrollerede vedligeholdelsesstudie over 52 uger var hyppigheden af herpes zoster i de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, henholdsvis 4,4 % og 4,0 %, sammenlignet 0 % i placebogruppen. Den langsigtede forekomst af herpes zoster for de grupper, der fik upadacitinib 15 mg og 30 mg, var henholdsvis 5,7 og 6,3 hændelser pr. 100 patientår.

Unormale laboratorieværdier

I de kliniske induktions- og vedligeholdelsesstudier lignede ændringerne i laboratorieværdier i forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), CPK-værdier ($> 5 \times \text{ULN}$) og neutropeni ($\text{ANC} < 1 \times 10^9 \text{ celler/l}$) forbundet med upadacitinib-behandling generelt dem, som blev observeret i de kliniske studier med reumatologisk sygdom og atopisk dermatitis. Der blev observeret dosisafhængige ændringer for laboratorieparametre forbundet med 15 mg og 30 mg upadacitinib-behandling.

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier i op til 8 uger forekom fald i lymfocytal under $0,5 \times 10^9$ celler/l i mindst én måling hos henholdsvis 2,0 % og 0,8 % af patienterne i grupperne, der fik upadacitinib 45 mg og placebo. I det placebo-kontrollerede vedligeholdelsesstudie over op til 52 uger forekom fald i lymfocytal under $0,5 \times 10^9$ celler/l i mindst én måling hos henholdsvis 1,6 %, 0,8 % og 0,8 % af patienterne i grupperne, der fik upadacitinib 15 mg, 30 mg og placebo. I kliniske studier blev behandlingen afbrudt på grund af et absolut lymfocytal på $< 0,5 \times 10^9$ celler/l (se pkt. 4.2). Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige middelændringer i lymfocytal under behandlingen med upadacitinib over tid.

Der blev observeret stigninger i lipidparametre efter 8 ugers behandling med upadacitinib 45 mg, og de forblev generelt stabile ved længerevarende behandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg. Blandt de patienter i de placebo-kontrollerede induktionsstudier, der havde *baseline*-værdier under de fastsatte grænser, sås følgende hyppighed af patienter, hvis værdier steg til over de fastsatte grænser ved mindst én måling i løbet af 8 uger (herunder patienter, der havde en isoleret forhøjet værdi):

- Total kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49 % vs. 11 % hos hhv. upadacitinib 45 mg-gruppen og placebo-gruppen
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27 % vs. 9 % hos hhv. upadacitinib 45 mg-gruppen og placebo-gruppen
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79 % vs. 36 % hos hhv. upadacitinib 45 mg-gruppen og placebo-gruppen
- Triglycerider $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6 % vs. 4 % hos hhv. upadacitinib 45 mg-gruppen og placebo-gruppen

Crohns sygdom

Samlet set svarede den observerede sikkerhedsprofil for patienter med Crohns sygdom, der blev behandlet med upadacitinib, til den kendte sikkerhedsprofil for upadacitinib.

Alvorlige infektioner

I de placebokontrollerede induktionsstudier var hyppigheden af alvorlig infektion over 12 uger i gruppen, der fik 45 mg upadacitinib, og placebo-gruppen henholdsvis 1,9 % og 1,7 %. I det placebokontrollerede vedligeholdelsesstudie var hyppigheden af alvorlig infektion over 52 uger i grupperne, der fik 15 mg og 30 mg upadacitinib, henholdsvis 3,2 % og 5,7 % sammenlignet med 4,5 % i placebo-gruppen. Langtidsraten af alvorlige infektioner for grupperne, der fik 15 mg og 30 mg upadacitinib, hos patienter, der reagerede på 45 mg upadacitinib som induktionsbehandling, var henholdsvis 5,1 og 7,3 hændelser pr. 100 patientår. Den hyppigst rapporterede alvorlige infektion i induktions- og vedligeholdelsesstudierne var gastrointestinale infektioner.

Gastrointestinale perforationer

I den placebokontrollerede periode i de kliniske fase-3 induktionsstudier blev der rapporteret gastrointestinal perforation hos 1 patient (0,1 %) behandlet med upadacitinib 45 mg og ikke hos nogen patienter i placebo-gruppen gennem 12 uger. Hos alle patienter behandlet med upadacitinib 45 mg (n=938) i induktionsstudierne, blev der rapporteret gastrointestinal perforation hos 4 patienter (0,4 %).

I den længerevarende placebokontrollerede periode blev gastrointestinal perforation rapporteret hos 1 patient, der hver især blev behandlet med placebo (0,7 pr. 100 patientår), upadacitinib 15 mg (0,4 pr. 100 patientår) og upadacitinib 30 mg (0,4 pr. 100 patientår). Hos alle patienter behandlet med upadacitinib 30 mg som nødmedicin (n=336) blev gastrointestinal perforation rapporteret hos 3 patienter (0,8 pr. 100 patientår) gennem længerevarende behandling.

Unormale laboratorieværdier

I de kliniske induktions- og vedligeholdelsesstudier lignede ændringerne i laboratorieværdier for forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ($\geq 3 \times$ ULN), CPK-værdier ($> 5 \times$ ULN), neutropeni (ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l) og lipidparametre i forbindelse med upadacitinib-behandling generelt dem,

der blev observeret i de kliniske studier med reumatologisk sygdom, atopisk dermatitis og colitis ulcerosa. Der blev observeret dosisafhængige ændringer for disse laboratorieparametre i forbindelse med 15 mg og 30 mg upadacitinib-behandling.

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier i op til 12 uger forekom fald i lymfocytaltal til under $0,5 \times 10^9$ celler/l ved mindst én måling hos 2,2 % og 2,0 % af patienterne i grupperne, der fik henholdsvis upadacitinib 45 mg og placebo. I det placebokontrollerede vedligeholdelsesstudie i op til 52 uger forekom fald i lymfocytaltal til under $0,5 \times 10^9$ celler/l ved mindst én måling hos 4,6 %, 5,2 % og 1,8 % af patienterne i grupperne, der fik henholdsvis 15 mg upadacitinib, 30 mg upadacitinib og placebo. I kliniske studier blev behandlingen afbrudt som følge af et absolut lymfocytaltal på $< 0,5 \times 10^9$ celler/l (se pkt. 4.2). Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige middelændringer i lymfocytaltal under behandling med upadacitinib over tid.

I de placebo-kontrollerede induktionsstudier i op til 12 uger forekom fald i hæmoglobinkoncentration til under 8 g/dl ved mindst én måling hos 2,7 % og 1,4 % af patienterne i grupperne, der fik henholdsvis 45 mg upadacitinib og placebo. I det placebokontrollerede vedligeholdelsesstudie i op til 52 uger forekom fald i hæmoglobinkoncentration til under 8 g/dl ved mindst én måling hos 1,4 %, 4,4 % og 2,8 % af patienterne i grupperne, der fik henholdsvis 15 mg upadacitinib, 30 mg upadacitinib og placebo. I kliniske studier blev behandlingen afbrudt som følge af Hb < 8 g/dl (se pkt. 4.2). Der blev ikke observeret nogen bemærkelsesværdige middelændringer i hæmoglobinkoncentration under behandling med upadacitinib over tid.

Ældre

Baseret på begrænsede data fra patienter med atopisk dermatitis i alderen 65 år og derover var der en højere forekomst af generelle bivirkninger med dosis på 30 mg upadacitinib sammenlignet med dosis på 15 mg.

På baggrund af de begrænsede data for patienter i alderen 65 år og derover med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var der en højere forekomst af samlede bivirkninger ved dosen af upadacitinib på 30 mg sammenlignet med dosen på 15 mg med vedligeholdelsesbehandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

I alt 343 unge i alderen 12 til 17 år med atopisk dermatitis blev behandlet i fase 3-studier, hvoraf 167 blev eksponeret for 15 mg. Sikkerhedsprofilen for upadacitinib 15 mg hos unge lignede den hos voksne. Sikkerhed og virkning ved dosis på 30 mg hos unge undersøges fortsat.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Upadacitinib blev administreret i kliniske studier i doser svarende til op til en daglig AUC på 60 mg én gang dagligt (depottabletter). Bivirkningerne var sammenlignelige med de bivirkninger, der ses ved lavere doser, og der blev ikke identificeret nogen specifikke toksiciteter. Ca. 90 % af upadacitinib i det systemiske kredsløb elimineres inden for 24 timer efter doseringen (inden for det dosisinterval, der er undersøgt i kliniske studier). I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger. Patienter, der udvikler bivirkninger, bør have relevant behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA44

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en selektiv og reversibel Janus-kinasehæmmer (JAK-hæmmer). JAK'er er intracellulære enzymer, der overfører cytokin- eller vækstfaktorsignaler, som indgår i en lang række cellulære processer, herunder inflammatorisk respons, hæmatopoiese og immunovervågning. Familien af JAK-enzymet har fire medlemmer, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2, der samarbejder parvis for at fosforylere og aktivere signaltransducere og transkriptionsaktivatorer (STAT'er). Denne fosforylering modulerer igen genekspressionen og cellefunktionen. JAK1 har betydning for de inflammatoriske cytokinsignaler, mens JAK2 har betydning for modningen af røde blodlegemer, og JAK3-signaler har betydning for immunovervågningen og lymfocytfunktionen.

I humane celleanalyser hæmmer upadacitinib fortrinsvis signalering via JAK1 eller JAK1/3 med funktionel selektivitet i forhold til cytokinreceptorer, der signalerer via JAK2-par. Den underliggende faktor bag atopisk dermatitis er proinflammatoriske cytokiner (herunder IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 og IFN- γ), der transducerer signaler via JAK1-banen. Hæmning af JAK1 med upadacitinib reducerer signaleringen af mange mediatorer, som er underliggende faktorer bag tegn og symptomer på atopisk dermatitis, som f.eks. eksematøse hudlæsioner og pruritus. Pro-inflammatoriske cytokiner (primært IL-6, IL-7, IL-15 og IFN- γ) transducerer signaler via JAK1-pathwayen og er involveret i patologien ved inflammatoriske tarmsygdomme. Hæmning af JAK1 med upadacitinib modulerer signaleringen af de JAK-afhængige cytokiner, som er underliggende faktorer bag den inflammatoriske byrde og tegn og symptomer på inflammatoriske tarmsygdomme.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af fosforyleringen af IL-6-induceret STAT3 og IL-7-induceret STAT5

Hos raske forsøgspersoner resulterede administration af upadacitinib (formulering med øjeblikkelig frigivelse) i en dosis- og koncentrationsafhængig hæmning af fosforyleringen af IL-6 (JAK1/JAK2)-induceret STAT3 og IL-7 (JAK1/JAK3)-induceret STAT5 i fuldblod. Den maksimale hæmning sås 1 time efter indgift og vendte tilbage til tæt på *baseline* ved udløbet af doseringsintervallet.

Lymfocytter

Hos patienter med reumatoid arthritis var behandling med upadacitinib forbundet med en lille, forbigående stigning i gennemsnitlig ALC ift. *baseline* frem til uge 36; ALC-værdien vendte gradvist tilbage til eller tæt på *baseline*-niveauet ved fortsat behandling.

hsCRP

Hos patienter med reumatoid arthritis var behandling med upadacitinib forbundet med et fald i gennemsnitlig hsCRP ift. *baseline* allerede i uge 1; den nedsatte hsCRP-værdi forblev på det lave niveau ved fortsat behandling.

Vaccinestudie

Upadacitinibs påvirkning af det humorale respons efter administration af inaktiveret pneumokok polysaccharid konjugat vaccine (13- valent, adsorberet) blev evalueret hos 111 patienter med reumatoid arthritis i stabil behandling med upadacitinib 15 mg (n=87) eller 30 mg (n=24). 97% af patienterne (n=108) var på samtidig methotrexat. Det primære endepunkt var andelen af patienter med tilfredsstillende humoralt respons defineret som ≥ 2 -gange stigning i koncentrationen af antistof fra *baseline* til uge 4 i mindst 6 ud af de 12 pneumokok-antigener (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F). Resultaterne ved uge 4 viste et tilfredsstillende humoralt respons hos 67,5% (95% CI: 57,4, 77,5) og 56,5% (95% CI: 36,3, 76,8) af patienterne behandlet med upadacitinib henholdsvis 15 mg og 30 mg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid arthritis

Virkingen og sikkerheden ved upadacitinib 15 mg én gang dagligt blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede fase 3-studier på flere centre hos patienter med moderat til svært aktiv reumatoid arthritis, der opfyldte ACR/EULAR 2010-klassifikationskriterierne (se tabel 4). Patienter på 18 år eller derover var egnede til at deltage. Tilstedeværelse af mindst 6 ømme og 6 hævede led og evidens for systemisk inflammation baseret på forhøjet hsCRP-værdi var påkrævet ved *baseline*. Alle studier omfattede længerevarende forlængelsesfaser i op til 5 år.

Den primære analyse for hvert af disse studier omfattede alle randomiserede patienter, der fik mindst 1 dosis upadacitinib eller placebo, og der blev anvendt imputering af ikke-respondere for de kategoriske endepunkter.

I alle fase 3-studierne var virkingen ved upadacitinib 15 mg én gang dagligt generelt sammenlignelig med virkingen ved upadacitinib 30 mg én gang dagligt.

Tabel 4 Oversigt over kliniske studier

Studietitel	Population (n)	Behandlingsgrupper	Vigtige resultater
SELECT-EARLY	MTX-naïve ^a (947)	<ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgMTX Monoterapi	<ul style="list-style-type: none">Primært endepunkt: klinisk remission (DAS28-CRP) i uge 24Lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP)ACR50Radiografisk progression (mTSS)Fysisk funktionsevne (HAQ-DI)SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-UR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgMTX Monoterapi	<ul style="list-style-type: none">Primært endepunkt: lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP) i uge 14Klinisk remission (DAS28-CRP)ACR20Fysisk funktionsevne (HAQ-DI)SF-36 PCSMorgenstivhed
SELECT-NEXT	csDMARD-UR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none">Upadacitinib 15 mgUpadacitinib 30 mgPlacebo I baggrundsbehandling med csDMARD'er	<ul style="list-style-type: none">Primært endepunkt: lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP) i uge 12Klinisk remission (DAS28-CRP)ACR20Fysisk funktionsevne (HAQ-DI)SF-36 PCSLav sygdomsaktivitet (CDAI)

Studietitel	Population (n)	Behandlingsgrupper	Vigtige resultater
			<ul style="list-style-type: none"> Morgenstivhed FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-UR ^d (1 629)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Placebo Adalimumab 40 mg <p>I baggrundsbehandling med MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primært endepunkt: klinisk remission (DAS28-CRP) i uge 12 Lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP) ACR20 Lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP) vs. adalimumab Radiografisk progression (mTSS) Fysisk funktionsevne (HAQ-DI) SF-36 PCS Lav sygdomsaktivitet (CDAI) Morgenstivhed FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-UR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Placebo <p>I baggrundsbehandling med csDMARD'er</p>	<ul style="list-style-type: none"> Primært endepunkt: lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP) i uge 12 ACR20 Fysisk funktionsevne (HAQ-DI) SF-36 PCS

Forkortelser: ACR20 (eller 50) = forbedring iht. American College of Rheumatology-kriterierne på $\geq 20\%$ (eller $\geq 50\%$); bDMARD = biologisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, CRP = C-reaktivt protein, DAS28 = sygdomsaktivitetsscore for 28 led, mTSS = modificeret total Sharp-score, csDMARD = konventionelt syntetisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index (spørgeskema til vurdering af helbred og funktionsevne), SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = klinisk sygdomsaktivitetsindeks, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, UR = utilstrækkelige respondere, MTX = methotrexat, n = antal randomiserede

^a Patienterne var MTX-naive eller fik højst 3 ugentlige MTX-doser

^b Patienterne udviste utilstrækkeligt respons på MTX

^c Patienter, der udviste utilstrækkeligt respons på csDMARD'er; patienter, der tidligere var blevet eksponeret for højst ét biologisk DMARD, var egnede (op til 20 % af det samlede antal patienter), hvis de enten var blevet begrænset eksponeret (< 3 måneder) eller var nødt til at seponere det biologiske DMARD på grund af intolerans

^d Patienter, der udviste utilstrækkeligt respons på MTX; patienter, der tidligere var blevet eksponeret for højst ét bDMARD (bortset fra adalimumab), var egnede (op til 20 % af det samlede antal patienter), hvis de enten var blevet begrænset eksponeret (< 3 måneder) eller var nødt til at seponere det biologiske DMARD på grund af intolerans

^e Patienter, der udviste utilstrækkeligt respons eller intolerans over for mindst ét biologisk DMARD

Klinisk respons

Remission og lav sygdomsaktivitet

I studierne opnåede en signifikant højere andel af de patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg, lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP $\leq 3,2$) og klinisk remission (DAS28-CRP < 2,6) sammenholdt med placebo, MTX eller adalimumab (tabel 5). Sammenholdt med adalimumab blev der opnået signifikant højere forekomst af lav sygdomsaktivitet i uge 12 i SELECT-COMPARE. Generelt var frekvensen for såvel lav sygdomsaktivitet som klinisk remission konsistent i alle patientpopulationer, med eller uden MTX. Efter 3 år forblev 297/651 (45,6 %) og 111/327 (33,9 %) patienter i oprindeligt randomiseret behandling af henholdsvis upadacitinib 15 mg eller adalimumab i SELECT-COMPARE og 216/317 (68,1%), og 149/315 (47,3 %) patienter forblev i oprindeligt randomiseret behandling med henholdsvis upadacitinib 15 mg eller MTX monoterapi i SELECT

EARLY. Blandt de patienter, der forblev på deres oprindeligt tildelte behandling, blev lav sygdomsaktivitet og klinisk remission opretholdt i 3 år.

ACR-respons

I alle studier havde flere upadacitinib 15 mg-behandlede patienter opnået ACR20-, ACR50- og ACR70-respons efter 12 uger sammenholdt med placebo, MTX eller adalimumab (tabel 5). Virkningen indtrådte hurtigt for alle mål, idet ACR20-responset var bedre og allerede sås i uge 1. Der sås langvarigt respons (med eller uden MTX), idet ACR20/50/70-responset blev opretholdt gennem 3 år blandt de patienter, der forblev på deres oprindeligt tildelte behandling.

Behandling med upadacitinib 15 mg, alene eller i kombination med csDMARD'er, resulterede i forbedringer i individuelle ACR-komponenter, herunder antallet af ømme og hævede led, samlede patient- og lægevurderinger, HAQ-DI, smertevurdering og hsCRP.

Tabel 5 Respons og remission

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT MONO MTX-UR		SELECT NEXT csDMARD-UR		SELECT COMPARE MTX-UR			SELECT BEYOND bDMARD-UR	
	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
Uge											
LDA DAS28-CRP ≤ 3,2 (%-del af patienterne)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^c	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^c
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP < 2,6 (%-del af patienterne)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^c	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^c					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (%-del af patienterne)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^c	36	64 ^c	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^c
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (%-del af patienterne)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (%-del af patienterne)											
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 (%-del af patienterne)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^c	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,i}	34		

Forkortelser: ACR20 (eller 50 eller 70) = forbedring iht. American College of Rheumatology ≥ 20 % (eller ≥ 50 % eller ≥ 70 %); ADA = adalimumab; CDAI = klinisk sygdomsaktivitetsindeks; CR = klinisk remission; CRP = C-reaktivt protein, DAS28 = sygdomsaktivitetsscore for 28 led; UR = utilstrækkelige respondere; LDA = lav sygdomsaktivitet; MTX = methotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib

^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND
^b SELECT-MONOTHERAPY
^c SELECT-EARLY
^d SELECT-COMPARE
^e multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^f multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^g nominal $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^h nominal $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. adalimumab-sammenligning
ⁱ nominal $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. adalimumab-sammenligning
^j nominal $p \leq 0,05$ upadacitinib vs. adalimumab-sammenligning
^k nominal $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^l nominal $p < 0,05$ upadacitinib vs. MTX sammenligning
Note: Uge 48-data afledt fra analyse på FAS (Fulde analysesæt) af randomiseret gruppe ved anvendelse af Non-Responder Imputation

Radiografisk respons

Hæmning af progressionen af strukturelle ledskader blev vurderet ved hjælp af modificeret total Sharp-score (mTSS) og dennes komponenter, erosions-score og score for ledspalteforsnævring i uge 24/26 og uge 48 i SELECT-EARLY og SELECT-COMPARE.

Behandling med upadacitinib 15 mg gav signifikant større hæmning af progressionen af strukturelle ledskader sammenholdt med placebo i kombination med MTX i SELECT-COMPARE og som monoterapi sammenholdt med MTX i SELECT-EARLY (tabel 6). Analyserne af erosions-score og score for ledspalteforsnævring var konsistente med de samlede scorer. Andelen af patienter uden radiografisk progression (mTSS-ændring ≤ 0) var signifikant højere ved behandling med upadacitinib 15 mg i begge studier. Hæmning af progression af strukturelle ledskader blev opretholdt til og med uge 96 i begge studier hos patienter, der forblev på deres oprindeligt tildelte behandling med upadacitinib 15 mg (baseret på tilgængelige resultater fra 327 patienter i SELECT-COMPARE og 238 patienter i SELECT-EARLY).

Tabel 6 Radiografiske forandringer

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT COMPARE MTX-UR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modificeret total Sharp-score, gennemsnitlig ændring ift. baseline					
Uge 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Uge 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Andel af patienter uden radiografisk progression^d					
Uge 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Uge 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9

Forkortelser: ADA = adalimumab; UR = utilstrækkelige respondere; MTX = methotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib
^a Alle placebo-data for uge 48 er udledt ved lineær ekstrapolering
^b SELECT-EARLY
^c SELECT-COMPARE
^d Ingen progression defineret som mTSS-ændring ≤ 0
^e nominal $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^f multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning
^g multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning

Fysisk funktionsevne-relateret respons og helbredsrelaterede resultater

Behandling med upadacitinib 15 mg, alene eller i kombination med csDMARD'er, gav en signifikant større forbedring af fysisk funktionsevne sammenholdt med alle komparatorer iht. HAQ-DI (se tabel 7). Baseret på tilgængelige resultater fra SELECT-COMPARE og SELECT-EARLY, blev forbedring af HAQ-DI opretholdt gennem 3 år hos patienter, der forblev på deres oprindeligt tildelte behandling med 15 mg upadacitinib.

Tabel 7 Gennemsnitlig ændring ift. baseline i HAQ-DI^{a,b}

Studie	SELECT EARLY MTX-naive		SELECT MONO MTX-UR		SELECT NEXT csDMARD-UR		SELECT COMPARE MTX-UR			SELECT BEYOND BIO-UR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
Behandlings- gruppe											
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Score ved baseline, gmsnt.	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Uge 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
Uge 24 ^c / 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 (spørgeskema til vurdering af helbred og funktionsevne); UR = utilstrækkelige respondere; MTX = methotrexat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a De viste data er gennemsnitsværdier

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index (spørgeskema til vurdering af helbred og funktionsevne): 0 = bedst, 3 = værst; 20 spørgsmål; 8 kategorier: klæde sig på og soignering, stå op, spise, gå, personlig hygiejne, række ud efter ting, gribe fat om ting og andre aktiviteter.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g multiplicitetskontrolleret $\leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning

^h nominal $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo eller MTX-sammenligning

ⁱ nominal $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. adalimumab-sammenligning

I studierne SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, og SELECT-COMPARE gav behandling med upadacitinib 15 mg en signifikant større bedring, hvad angår den gennemsnitlige varighed af ledstivhed om morgenen, sammenholdt med placebo eller MTX.

I de kliniske studier sås signifikante forbedringer i patientrapporteret livskvalitet for upadacitinib-behandlede patienter iht. SF-36 (Short Form (36) Health Survey Physical Component Summary) sammenlignet med placebo og MTX. Desuden rapporterede patienter, der blev behandlet med upadacitinib, signifikant bedring af træthed iht. FACIT-F-score (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue), sammenholdt med placebo.

Psoriasisarthritis

Virkingen og sikkerheden ved upadacitinib 15 mg én gang dagligt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase 3-multicenterstudier med patienter i alderen 18 år og derover med moderat til svær aktiv psoriasisarthritis. Alle patienter havde aktiv psoriasisarthritis i mindst 6 måneder baseret på CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), mindst 3 ømme led og mindst 3 hævede led samt aktiv plaque psoriasis eller plaque psoriasis i anamnesen. For begge studier var det primære endepunkt andelen af patienter, som opnåede et ACR20-respons i uge 12.

SELECT-PsA 1 var et 24-ugers studie hos 1 705 patienter med utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for mindst ét ikke-biologisk DMARD. Ved *baseline* fik 1 393 (82 %) af patienterne mindst ét samtidigt ikke-biologisk DMARD, 1 084 (64 %) af patienterne fik samtidig MTX alene, og 311 (18 %) af patienterne fik monoterapi. Patienterne fik upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang dagligt, adalimumab eller placebo. I uge 24 overgik alle patienter, der var randomiseret til placebo, til at få upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang dagligt vha. en blindet metode. SELECT-PsA 1 omfattede en længerevarende forlængelse i op til 5 år.

SELECT-PsA 2 var et 24-ugers studie hos 642 patienter med utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for mindst ét biologisk DMARD. Ved *baseline* fik 296 (46 %) af patienterne mindst ét samtidigt ikke-biologisk DMARD, 222 (35 %) af patienterne fik samtidig MTX alene, og 345 (54 %) af patienterne fik monoterapi. Patienterne fik upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang dagligt eller placebo. I uge 24 overgik alle patienter, der var randomiseret til placebo, til at få upadacitinib 15 mg eller 30 mg én gang dagligt vha. en blindet metode. SELECT-PsA 2 omfattede en længerevarende forlængelse i op til 3 år.

Klinisk respons

I begge studier opnåede en statistisk signifikant større andel af de patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, ACR20-respons sammenholdt med placebo i uge 12 (tabel 8). Virkningen indtrådte hurtigt på tværs af målene, med højere respons så tidligt som i uge 2 for ACR20.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterede i forbedringer i individuelle ACR-komponenter, herunder antallet af ømme/smertefulde og hævede led, samlede patient- og lægevurderinger, HAQ-DI, smertevurdering og hsCRP sammenholdt med placebo.

I SELECT-PsA 1 opnåede upadacitinib 15 mg non-inferioritet sammenholdt med adalimumab hos den andel af patienter, der opnåede ACR20-respons i uge 12, men superioritet i forhold til adalimumab kunne ikke påvises.

I begge studier blev der set tilsvarende respons for primære og sekundære endepunkter enten alene eller i kombination med methotrexat.

Virksomheden af upadacitinib 15 mg blev påvist uafhængigt af evalueret undergruppe, herunder BMI ved *baseline*, hsCRP ved *baseline* og antal tidligere ikke-biologiske DMARD'er (≤ 1 eller > 1).

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

Studie	SELECT-PsA 1 ikke-biologisk DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % af patienter (95 % KI)					
Uge 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Forskel fra placebo (95 % CI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Uge 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Uge 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % af patienter (95 % KI)					
Uge 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Uge 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Uge 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % af patienter (95 % KI)					
Uge 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)

Studie	SELECT-PsA 1 ikke-biologisk DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	Uge 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)
Uge 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % af patienter (95 % KI)					
Uge 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Uge 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Uge 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Resolution af entesitis (LEI = 0), % af patienter (95 % KI)^a					
Uge 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Uge 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Uge 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Resolution af dactylitis (LDI = 0), % af patienter (95 % KI)^b					
Uge 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Uge 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Uge 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % af patienter (95 % KI)^c					
Uge 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Uge 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Uge 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % af patienter (95 % KI)^c					
Uge 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Uge 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Uge 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
<p>Forkortelser: ACR20 (eller 50 eller 70) = forbedring iht. American College of Rheumatology-kriterierne på $\geq 20\%$ (eller $\geq 50\%$ eller $\geq 70\%$); ADA = adalimumab; bDMARD = biologisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel; IR = utilstrækkeligt respons; MDA = minimal sygdomsaktivitet; PASI75 (eller 90) = forbedring på $\geq 75\%$ (eller $\geq 90\%$) i Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>Patienter, som seponerede randomiseret behandling, eller for hvem der ikke var data i den uge, hvor evalueringen fandt sted, blev udledt som non-respondere i analysen. For så vidt angår MDA, resolution af entesitis og resolution af dactylitis i uge 24/56, blev patienter, som fik nødbehandling i uge 16, udledt som non-respondere i analysen.</p> <p>^a Hos patienter med entesitis ved <i>baseline</i> (n = henholdsvis 241, 270 og 265 for SELECT-PsA 1 og n = henholdsvis 144 og 133 for SELECT-PsA 2)</p> <p>^b Hos patienter med dactylitis ved <i>baseline</i> (n = henholdsvis 126, 136 og 127 for SELECT-PsA 1 og n = henholdsvis 64 og 55 for SELECT-PsA 2)</p> <p>^c Hos patienter med $\geq 3\%$ BSA psoriasis ved <i>baseline</i> (n = henholdsvis 211, 214 og 211 for SELECT-PsA 1 og n = henholdsvis 131 og 130 for SELECT-PsA 2)</p> <p>^d Primært endepunkt</p> <p>^e Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning</p> <p>^f Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. adalimumab-sammenligning (non-inferioritetstest)</p>					

Radiografisk respons

I SELECT-PsA 1 blev hæmning af progressionen af strukturelle ledskader vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen ift. *baseline* i modificeret total Sharp Score (mTSS) og dennes komponenter, erosions-score og score for ledspalteforsnævring i uge 24.

Behandling med upadacitinib 15 mg gav statistisk signifikant større hæmning af progressionen af strukturelle ledskader sammenholdt med placebo i uge 24 (tabel 9). Erosionsscore og score for ledspalteforsnævring var konsistente med de samlede scorere. Andelen af patienter uden radiografisk

progression (mTSS-ændring $\leq 0,5$) var større ved behandling med upadacitinib 15 mg sammenholdt med placebo i uge 24.

Tabel 9 Radiografiske forandringer i SELECT-PsA 1

Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modificeret Total Sharp Score, gennemsnitlig ændring ift. <i>baseline</i> (95 % KI)			
Uge 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Uge 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Andel af patienter uden radiografisk progression^b, % (95 % KI)			
Uge 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Uge 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Forkortelser: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Alle placebo-data for uge 56 er udledt ved lineær ekstrapolering			
^b Ingen progression defineret som mTSS-ændring $\leq 0,5$			
^c Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning			

Fysisk funktionsevne-relateret respons og helbredsrelaterede resultater

I SELECT-PsA 1 viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, statistisk signifikant forbedring ift. *baseline* i fysisk funktionsevne vurderet ved HAQ-DI i uge 12 (-0,42 [95 % KI: -0,47; -0,37]) sammenholdt med placebo (-0,14 [95 % KI: -0,18; -0,09]); forbedringen hos patienter, der fik behandling med adalimumab, var -0,34 (95 % KI: -0,38; -0,29). I SELECT-PsA 2 viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, statistisk signifikant forbedring ift. *baseline* i HAQ-DI i uge 12 (-0,30 [95 % KI: -0,37; -0,24]) sammenholdt med placebo (-0,10 [95 % KI: -0,16; -0,03]). Forbedringen i fysisk funktionsevne blev opretholdt til og med uge 56 i begge studier.

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet vha. SF-36v2. I begge studier oplevede patienter, der fik upadacitinib 15 mg, statistisk signifikant større forbedring ift. *baseline* i Physical Component Summary-score sammenholdt med placebo i uge 12. Forbedringerne ift. *baseline* blev opretholdt til og med uge 56 i begge studier.

Patienter, der fik upadacitinib 15 mg, oplevede statistisk signifikant forbedring ift. *baseline*, for så vidt angår træthed, som målt med FACIT-F-score, i uge 12 sammenholdt med placebo i begge studier. Forbedringerne ift. *baseline* blev opretholdt til og med uge 56 i begge studier.

Ved *baseline* blev der rapporteret psoriatisk spondylitis hos henholdsvis 31 % og 34 % af patienterne i SELECT-PsA 1 og SELECT-PsA 2. Patienter med psoriatisk spondylitis, som fik behandling med upadacitinib 15 mg, viste forbedringer ift. *baseline* i BASDAI-scorer (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) sammenholdt med placebo i uge 24. Forbedringerne ift. *baseline* blev opretholdt til og med uge 56 i begge studier.

Aksial spondyloarthritis

Non-radiografisk aksial spondyloarthritis

Virkning og sikkerhed af upadacitinib 15 mg én gang dagligt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret multicenterstudie hos patienter i alderen 18 år og derover med aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis. Studiet SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) var et 52-ugers placebo-kontrolleret studie med 314 patienter med aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis, som havde utilstrækkeligt respons på mindst to NSAID'er eller var intolerante over for eller havde kontraindikation for NSAID'er. Patienterne skulle have haft objektive tegn på inflammation, som kunne ses ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) (defineret som $>$ øvre normalgrænse), og/eller sacroiliitis ved MR-scanning og ingen afgørende radiografisk evidens for strukturel skade på

sacroiliacaled. Patienterne havde aktiv sygdom defineret som en score på Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , og en score for patientens egen vurdering af samlede rygsmærter ≥ 4 baseret på en NRS-score (Numerical Rating Scale) fra 0-10 ved screenings- og *baseline*besøg. Ved *baseline* havde patienterne haft symptomer på non-radiografisk aksial spondyloarthritis i gennemsnitligt 9,1 år, og 29,1 % af patienterne blev samtidig behandlet med csDMARD. 32,9 % af patienterne udviste utilstrækkeligt respons eller intolerance over for behandling med bDMARD. Patienterne fik upadacitinib 15 mg én gang dagligt eller placebo. I uge 52 overgik alle patienter, der var randomiseret til placebo, til at få upadacitinib 15 mg én gang dagligt. Det primære endepunkt var den andel af patienter, der opnåede et ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) respons i uge 14. Studiet omfattede en længerevarende forlængelse i op til 2 år. Indtil videre er kun data om virkning til og med uge 14 tilgængelige og fremlagt.

Klinisk respons

I SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) opnåede en signifikant større andel af de patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, et ASAS40-respons sammenholdt med placebo i uge 14 (tabel 10). Der blev set en numerisk forskel mellem behandlingsgrupperne ved alle tidspunkter fra uge 2 til uge 14.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterede i forbedringer i de individuelle ASAS-komponenter (patientens samlede vurdering af sygdomsaktivitet, samlet vurdering af rygsmærter, inflammation og funktionsevne) og andre målinger af sygdomsaktivitet, herunder hsCRP, sammenholdt med placebo i uge 14.

Virksomheden af upadacitinib 15 mg blev påvist på tværs af undergrupper, herunder køn, BMI ved *baseline*, symptomvarighed for non-radiografisk aksial spondyloarthritis, hsCRP ved *baseline*, sacroiliitis ved MR-scanning og tidligere anvendelse af bDMARD'er.

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

Behandlingsgruppe	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % af patienter (95 % KI)^a		
Uge 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Forskel fra placebo (95 % KI)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % af patienter (95 % KI)^a		
Uge 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS delvis remission, % af patienter (95 % KI)		
Uge 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
BASDAI 50, % af patienter (95 % KI)		
Uge 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Ændring ift. <i>baseline</i> i ASDAS-CRP (95 % KI)		
Uge 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS inaktiv sygdom, % af patienter (95 % KI)		
Uge 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS lav sygdomsaktivitet, % af patienter (95 % KI)		
Uge 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Forkortelser: ASAS20 (eller ASAS40) = forbedring iht. Assessment of SpondyloArthritis international Society-kriterierne ≥ 20 % (eller ≥ 40 %); ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib		
^a Et ASAS20 (ASAS40)-respons defineres som en forbedring ≥ 20 % (≥ 40 %) og en absolut forbedring ift. <i>baseline</i> på ≥ 1 (≥ 2) enhed(er) (interval 0 til 10) i ≥ 3 af 4 områder (samlet patientvurdering, samlede rygsmærter, funktionsevne og inflammation), samt ingen forværring i det eventuelle tilbageværende område (defineret som forværring ≥ 20 % og ≥ 1 enhed for ASAS20 eller		

defineret som forværring af > 0 enheder for ASAS40).

^b Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning

^c Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning

For binære endepunkter er resultater baseret på non-responder-udledning sammen med multipel udledning. For kontinuerlige endepunkter er resultaterne baseret på ændring i mindste kvadraters gennemsnit ift. *baseline* vha. blandede modeller for gentaget måleanalyse.

Fysisk funktionsevne-relateret respons og helbredsrelaterede resultater

Patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, viste signifikant forbedring i fysisk funktionsevne ift. *baseline* sammenholdt med placebo som vurderet vha. BASFI i uge 14.

Patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, viste signifikant forbedring i samlede rygsmærter og natlige rygsmærter sammenholdt med placebo i uge 14.

Patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, viste signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet og samlet helbred som målt med henholdsvis ASQoL og ASAS Health Index sammenholdt med placebo i uge 14.

Objektiv måling af inflammation

Tegn på inflammation blev vurderet vha. MR-scanning og udtrykt som en ændring ift. *baseline* i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-score for sacroiliacaled. I uge 14 blev der set signifikante forbedringer i inflammatoriske tegn i sacroiliacaled hos patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, sammenholdt med placebo.

Ankyloserende spondylitis (AS, radiografisk aksial spondyloarthritis)

Virkning og sikkerhed af upadacitinib 15 mg én gang dagligt blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede multicenterstudier med patienter i alderen 18 år og derover med aktiv ankyloserende spondylitis, på baggrund af en BASDAI-score (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 og en score for patientens egen vurdering af samlede rygsmærter ≥ 4 . Begge studier omfattede en længerevarende forlængelse i op til 2 år.

SELECT-AXIS 1 var et 14-ugers placebo-kontrolleret studie med 187 patienter med ankyloserende spondylitis, som havde utilstrækkeligt respons på mindst to NSAID'er eller var intolerante over for eller havde kontraindikation for NSAID'er, og som ikke tidligere var blevet eksponeret for biologiske DMARD'er. Ved *baseline* havde patienterne haft symptomer på ankyloserende spondylitis i 14,4 år i gennemsnit, og ca. 16 % af patienterne fik samtidig csDMARD. Patienterne fik upadacitinib 15 mg én gang dagligt eller placebo. I uge 14 overgik alle patienter, der var randomiseret til placebo, til at få upadacitinib 15 mg én gang dagligt. Det primære endepunkt var den andel af patienter, der opnåede et ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) respons i uge 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) var et 14-ugers placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med ankyloserende spondylitis, som tidligere havde været eksponeret for bDMARD'er (77,4 % oplevede manglende virkning af enten en TNF-hæmmer eller interleukin-17-hæmmer (IL-17i); 30,2 % oplevede intolerance; 12,9 % havde tidligere været eksponeret, men ikke oplevet manglende effekt af to bDMARD'er). Ved *baseline* havde patienterne symptomer på ankyloserende spondylitis i gennemsnitligt 12,8 år, og cirka 31 % af patienterne var i samtidig behandling med csDMARD. Patienterne fik upadacitinib 15 mg én gang dagligt eller placebo. I uge 14 overgik alle patienter, der var randomiseret til placebo, til at få upadacitinib 15 mg én gang dagligt. Det primære endepunkt var den andel af patienter, der opnåede et ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) respons i uge 14.

Klinisk respons

I begge studier opnåede en statistisk signifikant større andel af de patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, et ASAS40-respons sammenholdt med placebo i uge 14 (tabel 11). Der blev set en numerisk forskel mellem behandlingsgrupperne fra uge 2 SELECT-AXIS 1 og uge 4 i SELECT-AXIS 2 (AS) for ASAS40.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterede i forbedringer i de individuelle ASAS-komponenter (patientens samlede vurdering af sygdomsaktivitet, samlet vurdering af rygsmerter, inflammation og funktionsevne) og andre målinger af sygdomsaktivitet, herunder hsCRP i uge 14 sammenholdt med placebo.

Virningen af upadacitinib 15 mg blev påvist uafhængigt af evalueret undergruppe, herunder køn, BMI ved *baseline*, symptomvarighed af AS, hsCRP ved *baseline* og tidligere anvendelse af bDMARD'er.

Tabel 11 Klinisk respons

Studie	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naiv		SELECT-AXIS 2 (as) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % af patienter (95 % KI)^{a,b}				
Uge 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8) ^b	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Forskel fra placebo (95% KI)	26,1 (12,6, 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % af patienter (95 % KI)^a				
Uge 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 remission, % af patienter (95 % KI)				
Uge 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, % af patienter (95 % KI)				
Uge 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
Ændring ift. baseline i ASDAS-CRP (95 % KI)				
Uge 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 sygdom, % af patienter (95 % KI)				
Uge 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS lav sygdomsaktivitet, % af patienter (95 % KI)				
Uge 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 stor forbedring, % af patienter (95 % KI)				
Uge 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) ^c

^a Et ASAS20 (ASAS40)-respons defineres som en forbedring $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) og en absolut forbedring ift. *baseline* på ≥ 1 (≥ 2) enhed(er) (interval 0 til 10) i ≥ 3 af 4 områder (samlet patientvurdering, samlede rygsmærter, funktionsevne og inflammation), samt ingen forværring i det eventuelle tilbageværende område (defineret som forværring $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhed for ASAS20 DMARD'er eller defineret som forværring af > 0 enheder for ASAS40).

^b Primært endepunkt

^c Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,001$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning

^d Multiplicitetskontrolleret $p \leq 0,01$ upadacitinib vs. placebo-sammenligning

^e Sammenligning, ikke multiplicitetskontrolleret

^f Post-hoc-analyse for SELECT-AXIS 1, ikke multiplicitetskontrolleret

For binære endepunkter er resultater i uge 14 baseret på analyse med non-responder-udledning (SELECT-AXIS 1) og med non-responder-udledning sammen med multipel udledning (SELECT-AXIS 2 [AS]). For kontinuerlige endepunkter er resultater i uge 14 baseret på ændring i mindste kvadraters gennemsnit ift. *baseline* vha. blandede modeller for gentaget måleanalyse.

I SELECT-AXIS 1 blev virkningen opretholdt gennem 2 år som vurderet af endepunkter fremlagt i tabel 11.

Fysisk funktionsevne-relateret respons og helbredsrelaterede resultater

I begge studier viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, signifikant forbedring i fysisk funktionsevne ift. *baseline* sammenholdt med placebo som vurderet vha. ændring i Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ift. *baseline* i uge 14. I SELECT-AXIS 1 blev forbedringen i BASFI opretholdt gennem 2 år.

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, signifikant forbedring i samlede rygsmærter og natlige rygsmærter sammenholdt med placebo i uge 14.

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet og samlet helbred som målt med henholdsvis ASQoL og ASAS Health Index sammenholdt med placebo i uge 14.

Entesitis

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste patienter med eksisterende entesitis ($n=310$), der fik behandling med upadacitinib 15 mg, signifikant forbedring i entesitis sammenholdt med placebo målt ved ændring fra *baseline* i Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) i uge 14.

Spinal mobilitet

I SELECT-AXIS 2 (AS) viste patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, signifikant forbedring i spinal mobilitet sammenholdt med placebo målt ved ændring fra *baseline* i Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) i uge 14.

Objektiv måling af inflammation

Tegn på inflammation blev vurderet vha. MR-scanning og udtrykt som en ændring ift. *baseline* i SPARCC-score for rygsøjlen. I begge studier i uge 14 blev der set signifikante forbedringer i inflammatoriske tegn i rygsøjlen hos patienter, der fik behandling med upadacitinib 15 mg, sammenholdt med placebo. I SELECT-AXIS 1 blev forbedring i inflammation, målt ved MR-scanning, opretholdt gennem 2 år.

Atopisk dermatitis

Virkingen og sikkerheden ved upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang dagligt blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede fase 3-multicenterstudier (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 og AD UP) med i alt 2 584 patienter (i alderen 12 år og derover). Upadacitinib blev evalueret hos

344 unge og 2 240 voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis (AD), der ikke kunne kontrolleres tilstrækkeligt med et eller flere topikale lægemidler. Ved *baseline* skulle patienterne have alle følgende: en vIGA-AD-score (Investigator's Global Assessment) ≥ 3 i den generelle vurdering af AD (erytem, induration/papeldannelse og sivning/skorpedannelse) i en stigende sværhedsgrad på 0 til 4, en EASI-score (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 (sammensat score, der vurderer omfang og sværhedsgrad af erytem, ødem/papeldannelse, rifter og likenisering på 4 forskellige kropsområder), et minimum på ≥ 10 % involvering af legemsoverfladen (BSA) og en ugentlig Worst Pruritus NRS-score (Numerical Rating Scale) ≥ 4 .

I alle tre studier fik patienterne upadacitinib én gang dagligt i doser på 15 mg eller 30 mg eller matchende placebo i 16 uger. I AD UP-studiet fik patienterne også samtidige topikale kortikosteroider (TCS). Efter afslutningen af den dobbeltblindede periode fortsatte de patienter, der oprindeligt var randomiseret til upadacitinib, med at få samme dosis indtil uge 260. Patienterne i placebo-gruppen blev genrandomiseret i forholdet 1:1 til at få upadacitinib 15 mg eller 30 mg indtil uge 260.

Karakteristika ved baseline

I monoterapistudierne (MEASURE UP 1 og 2) havde 50,0 % af patienterne en vIGA-AD-score på 3 (moderat) ved *baseline*, og 50,0 % af patienterne havde en vIGA-AD-score på 4 (svær) ved *baseline*. Middeltallet for EASI-score ved *baseline* var 29,3, og middeltallet ved *baseline* for ugentlig Worst Pruritus NRS-score var 7,3. I studiet med samtidig TCS (AD UP) havde 47,1 % af patienterne en vIGA-AD-score på 3 (moderat) ved *baseline*, og 52,9 % af patienterne havde en vIGA-AD-score på 4 (svær) ved *baseline*. Middeltallet for EASI-score ved *baseline* var 29,7, og middeltallet ved *baseline* for ugentlig gennemsnitlig Worst Pruritus NRS-score var 7,2.

Klinisk respons

Monoterapistudier (MEASURE UP 1 og MEASURE UP 2) og studier med samtidig TCS (AD UP)

En signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg eller 30 mg, opnåede vIGA AD 0 eller 1, EASI 75 eller en ≥ 4 -points forbedring i Worst Pruritus NRS sammenlignet med placebo ved uge 16. Der blev desuden opnået hurtige forbedringer af *skin clearance* og kløe (se tabel 12).

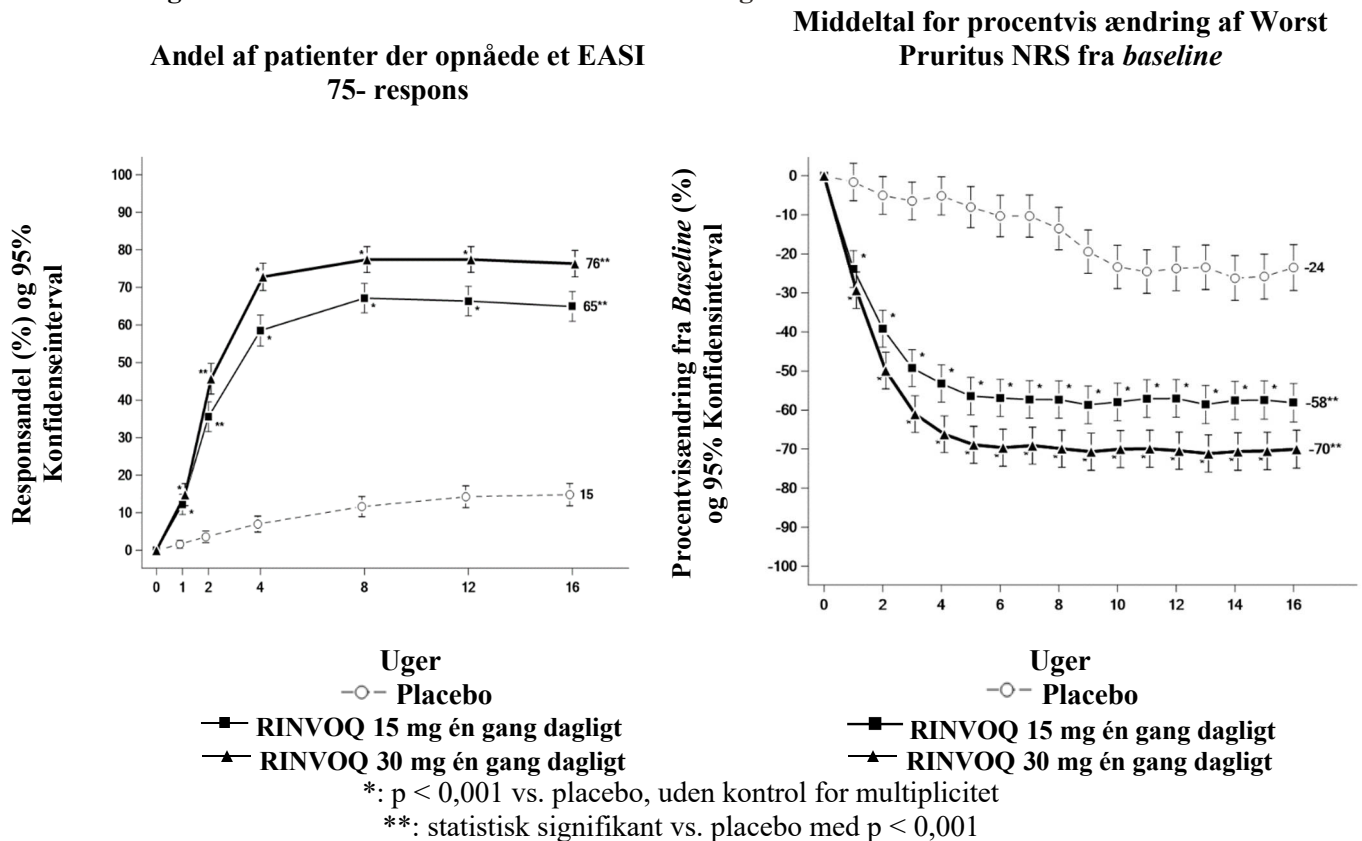
Figur 1 viser andelen af patienter, der opnåede henholdsvis et EASI 75-respons og en gennemsnitlig procentvis ændring fra *baseline* i Worst Pruritus NRS frem til uge 16 for MEASURE UP 1 og 2.

Tabel 12 Virkningsresultater for upadacitinib

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Antal patienter randomiseret	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Endepunkter ved uge 16, % respondere (95 % KI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (co-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 (co-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 ^f (8,16)	23 ^d (18,27)
Worst Pruritus NRS ^c (≥ 4-points 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 med tidlig indtræden, % respondere (95 % KI)									
EASI 75 ^a	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 ^c (≥ 4-points forbedring) ^{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 Patienter med nødmedicin eller med manglende data blev talt som ikke-respondere. Antallet og procentdelen af patienter, der blev imputeret som ikke- responderende for EASI 75 og Viga- AD 0/1 ved uge 16 på grund af brug af nødterapi i gruppen med placebo, upadacitinib 15 mg og upadacitinib 30 mg, var henholdsvis 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 Baseret på antallet af randomiserede patienter ^b Responder blev defineret som en patient med vIGA AD 0 eller 1 ("klar" eller "næsten klar") med en reduktion på ≥ 2 point på en 0-4-ordinalskala ^c Resultater vist i en undergruppe af patienter egnet til vurdering (patienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 ved baseline) ^d Statistisk signifikant vs. placebo med p < 0,001 ^e p < 0,001 vs. placebo, uden kontrol for multiplicitet ^f Statistisk signifikante forbedringer vs. placebo sås så tidligt som 1 dag efter påbegyndelse af upadacitinib 30 mg og 2 dage efter påbegyndelse af upadacitinib 15 mg i MEASURE UP 1 og 2									

Figur 1 Andelen af patienter, der opnåede et EASI 75- respons og middeltal for procentvis ændring af Worst Pruritus NRS i MEASURE UP 1 og MEASURE UP 2



Behandlingsvirkninger i undergrupper (vægt, alder, køn, race og tidligere systemisk behandling med immunsuppressiva) var overensstemmende med resultaterne i den generelle studiepopulation.

Resultater ved uge 16 blev fastholdt frem til uge 52 hos de patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg eller 30 mg.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

Tabel 13 Patientrapporterede resultater for upadacitinib ved uge 16

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Behandlingsgruppe						
Antal patienter randomiseret	281	281	285	278	276	282
% respondere (95% KI)						
ADerm-SS Skin Pain (≥ 4-points forbedring) ^{a,b}	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-points forbedring) ^{a,c}	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 = <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; HADS = <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> Patienter med nødmedicin eller med manglende data blev talt som ikke-respondere De angivne grænseværdier svarer til den mindste klinisk relevante forskel (MCID) og blev anvendt til at fastslå responset. ^a Resultater vist i en undergruppe af patienter egnet til vurdering (patienter med vurderingsscore > MCID ved <i>baseline</i>). ^b <i>ADerm-IS Sleep</i> vurderer vanskeligheder med at falde i søvn, søvnpåvirkning og opvågningen om natten på grund af AD. ^c Resultater vist i en undergruppe af patienter egnet til vurdering (patienter med DLQI > 1 ved <i>baseline</i>). ^d Resultater vist i undergruppe af patienter, som er egnede til vurdering (patienter med <i>HADS Anxiety</i> ≥ 8 eller <i>HADS Depression</i> ≥ 8 ved <i>baseline</i>) ^e Statistisk signifikant vs. placebo med p < 0,001.						

Colitis ulcerosa

Virkingen og sikkerheden ved upadacitinib blev evalueret i tre kliniske dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase 3-multicenterstudier: to duplikat-induktionsstudier, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) og UC-2 (U-ACCOMPLISH) samt et vedligeholdelsesstudie UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Sygdomsaktivitet var baseret på den tilpassede Mayo-score (aMS, Mayo-scoringssystem bortset fra Physician's Global Assessment), som varierede fra 0 til 9 og har tre sub-scoringer, der hver kunne score 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): sub-score for afføringshyppighed (SFS), sub-score for rektal blødning (RBS) og en centralt vurderet sub-score for endoskopi (ES).

Induktionsstudier (UC-1 og UC-2)

I UC-1 og UC-2 blev 988 patienter (henholdsvis 473 og 515 patienter) randomiseret til upadacitinib 45 mg én gang dagligt eller placebo i 8 uger med et 2:1 behandlingsfordelingsforhold og inkluderet i virkningsanalysen. Alle inkluderede patienter havde moderat til svær aktiv colitis ulcerosa defineret som en aMS på 5 til 9 med en ES på 2 til 3 og havde haft tidligere mislykket behandling, herunder utilstrækkeligt respons, mistet respons, eller var intolerante over for tidligere konventionel og/eller biologisk behandling. Tidligere mislykket behandling med mindst ét biologisk middel (tidligere mislykket biologisk behandling) blev set hos henholdsvis 52 % (246/473) og 51 % (262/515) af patienterne. Tidligere mislykket behandling med konventionelle midler, men ikke biologiske (uden tidligere mislykket biologisk behandling) blev set hos henholdsvis 48 % (227/473) og 49 % (253/515) af patienterne.

Ved *baseline* i UC-1 og UC-2 fik 39 % og 37 % af patienterne kortikosteroider, 1,1 % og 0,6 % af patienterne fik methotrexat, og 68 % og 69 % af patienterne fik aminosalicylater. Samtidig anvendelse af thiopurin var ikke tilladt under studierne. Sygdomsaktivitet for patienterne var moderat (aMS ≥ 5 , ≤ 7) hos 61 % og 60 % af patienterne og svær (aMS > 7) hos 39 % og 40 % af patienterne.

Det primære endepunkt var klinisk remission ifølge aMS i uge 8. Tabel 14 viser de primære og vigtigste sekundære endepunkter, herunder klinisk respons, mucosalheling, histologisk-endoskopisk mucosalheling og dyb mucosalheling.

Tabel 14 Andel af patienter, der opfylder de primære og de vigtigste sekundære effektendepunkter i uge 8 i induktionsstudierne UC-1 og UC-2

Endepunkt	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Behandling gsforskel (95 % CI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Behandling gsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	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 mislykket biologisk behandling ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Mucosalheling^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %
Histologisk-endoskopisk mucosal heling^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %

Dyb mucosalheling^e	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Forkortelser: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = tilpasset Mayo score baseret på Mayo-scoringssystem (bortset fra Physician's Global Assessment), som varierede fra 0 til 9 og har tre sub-scorer, der hver kunne score 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): sub-score for afføringshyppighed (SFS), sub-score for rektal blødning (RBS) og en centralt vurderet sub-score for endoskopi (ES).

⁺Antallet af patienter med "tidligere mislykket biologisk behandling" i UC-1 og UC-2 er henholdsvis 78 og 89 i placebo-gruppen, og 168 og 173 i gruppen, der fik upadacitinib 45 mg; antallet af patienter "uden tidligere mislykket biologisk behandling" i UC-1 og UC-2 er henholdsvis 76 og 85 i placebo-gruppen, og 151 og 168 i gruppen, der fik upadacitinib 45 mg.

* p < 0,001, justeret behandlingsforskel (95 % CI)

^a Ifølge aMS: SFS ≤ 1 og ikke større end *baseline*, RBS = 0, ES ≤ 1 uden skørhed

^b Ifølge aMS: nedgang ≥ 2 point og ≥ 30 % fra *baseline* og en nedgang i RBS ≥ 1 fra *baseline* eller en absolut RBS ≤ 1.

^c ES ≤ 1 uden skørhed

^d ES ≤ 1 uden skørhed og Geboes-score ≤ 3,1 (hvilket indikerer neutrofil infiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granuleringsvæv).

^e ES = 0, Geboes-score < 2 (hvilket indikerer ingen neutrofiler i krypter eller lamina propria og ingen stigning i eosinofili, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granuleringsvæv)

Sygdomsaktivitet og symptomer

Den delvise tilpassede Mayo-score (paMS) består af SFS og RBS. Symptomatisk respons ifølge paMS er defineret som en nedgang på ≥ 1 point og ≥ 30 % fra *baseline* og en nedgang i RBS ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1. Statistisk signifikant forbedring sammenlignet med placebo ifølge paMS blev observeret så tidligt som i uge 2 (UC-1: 60,1 % vs. 27,3 % og UC-2: 63,3 % vs. 25,9 %).

Forlænget induktion

I alt 125 patienter i UC-1 og UC-2, som ikke opnåede klinisk respons efter 8 ugers behandling med upadacitinib 45 mg én gang dagligt, deltog i en åben forlænget induktionsperiode på 8 uger. Efter behandling i yderligere 8 uger (16 uger i alt) med upadacitinib 45 mg én gang dagligt opnåede 48,3 % af patienterne klinisk respons ifølge aMS. Blandt de patienter, som reagerede på behandling med upadacitinib 45 mg én gang dagligt i 16 uger, opretholdt henholdsvis 35,7 % og 66,7 % af patienterne klinisk respons ifølge aMS, og 19,0 % og 33,3 % af patienterne opnåede klinisk remission ifølge aMS i uge 52 med vedligeholdelsesbehandling med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang dagligt.

Vedligeholdelsesstudie (UC-3)

Virkningsanalysen for UC-3 blev vurderet hos 451 patienter, som opnåede klinisk respons ifølge aMS inden for induktionsstudiet på 8 uger med upadacitinib 45 mg én gang dagligt. Patienterne blev randomiseret til at modtage upadacitinib 15 mg, 30 mg eller placebo én gang dagligt i op til 52 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission ifølge aMS i uge 52. Tabel 15 viser de vigtigste sekundære endepunkter, herunder vedligeholdelse af klinisk remission, kortikosteroidfri klinisk remission, mucosalheling, histologisk-endoskopisk mucosalheling og dyb mucosalheling.

Tabel 15 Andel af patienter, der opfylder de primære og de vigtigste sekundære effektendepunkter i uge 52 i vedligeholdelsesstudiet UC-3

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Behandlings- forskel 15 mg vs. PBO (95 % CI)	Behandlings- forskel 30 mg vs. PBO (95 % CI)
Klinisk remission^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Vedligeholdelse af klinisk remission^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 mislykket biologisk behandling	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Kortikosteroid-fri klinisk remission^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 mislykket biologisk behandling	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Mucosalheling^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologisk-endoskopisk mucosalheling^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Dyb mucosalheling^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Uden tidligere mislykket biologisk behandling ⁺	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

Forkortelser: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; AMS = tilpasset Mayo score baseret på Mayo-scoringssystem (bortset fra Physician's Global Assessment), som varierede fra 0 til 9 og har tre sub-scoringer, der hver kunne score 0 (normal) til 3 (mest alvorlig): sub-score for afføringshyppighed (SFS), sub-score for rektal blødning (RBS) og en centralt vurderet sub-score for endoskopi (ES).

⁺ Antallet af patienter med "Tidligere mislykket biologisk behandling" er henholdsvis 81, 71 og 73 i placebo-, upadacitinib 15 mg- og 30 mg-gruppen. Antallet af patienter "Uden mislykket biologisk behandling" er henholdsvis 68, 77 og 81 i placebo-, upadacitinib 15 mg- og 30 mg-gruppen.

* p < 0,001, justeret behandlingsforskel (95 % CI)

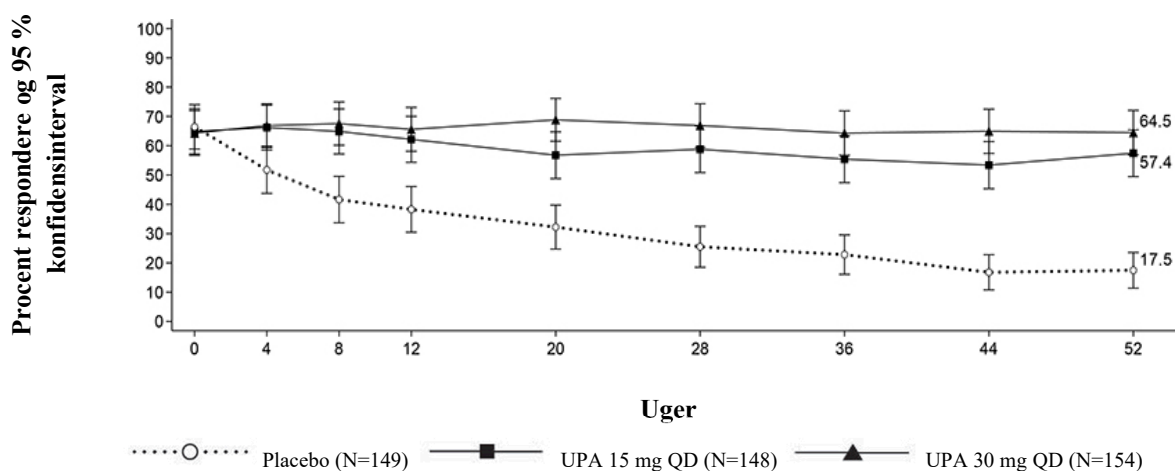
^a Ifølge aMS: SFS ≤ 1 og ikke større end *baseline*, RBS = 0, ES ≤ 1 uden skørhed

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Behandlings- forskkel 15 mg vs. PBO (95 % CI)	Behandlings- forskkel 30 mg vs. PBO (95 % CI)
^b Klinisk remission ifølge aMS i uge 52 blandt de patienter, som opnåede klinisk remission i slutningen af induktionsbehandlingen.					
^c Klinisk remission ifølge aMS i uge 52 og kortikosteroidfri i ≥ 90 dage umiddelbart før uge 52 blandt de patienter, som opnåede klinisk remission i slutningen af induktionsbehandlingen.					
^d ES ≤ 1 uden skørhed					
^e ES ≤ 1 uden skørhed og Geboes-score $\leq 3,1$ (hvilket indikerer neutrofil infiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granuleringsvæv).					
^f ES = 0, Geboes-score < 2 (hvilket indikerer ingen neutrofiler i krypter eller lamina propria og ingen stigning i eosinofili, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granuleringsvæv).					

Sygdomssymptomer

Symptomatisk remission pr. paMS, defineret som SFS ≤ 1 og RBS = 0, blev opnået over tid til og med uge 52 hos flere patienter, der blev behandlet med både upadacitinib 15 og 30 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo (figur 2).

Figur 2 Andel af patienter med symptomatisk remission ifølge delvis tilpasset Mayo-score over tid i vedligeholdelsesstudiet UC-3



Endoskopisk vurdering

Endoskopisk remission (normalisering af mucosas endoskopiske udseende) blev defineret som ES på 0. I uge 8 opnåede en signifikant større andel af de patienter, der blev behandlet med upadacitinib 45 mg én gang dagligt, sammenlignet med placebo, endoskopisk remission (UC-1: 13,7 % vs. 1,3 %, UC-2: 18,2 % vs. 1,7 %). I UC-3 opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang dagligt, sammenlignet med placebo, endoskopisk remission i uge 52 (24,2 % og 25,9 % vs. 5,6 %). Vedligeholdelse af mucosalheling i uge 52 (ES ≤ 1 den skørhed) blev set i en signifikant større andel af de patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo (61,6 % og 69,5 % vs. 19,2 %) blandt de patienter, der opnåede mucosalheling ved afslutningen af induktionen.

Livskvalitet

Patienter, som blev behandlet med upadacitinib udviste en betydeligt større og klinisk betydningsfuld forbedring af helbredsrelateret livskvalitet målt efter samlet score i Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) sammenlignet med placebo og forbedring blev set i alle 4 domænescorer: systemiske symptomer (herunder træthed), social funktion, emotionel funktion og tarmsymptomer (herunder abdominalsmerter og afføringsstrang). Ændringer i samlet IBDQ-score i uge 8 fra *baseline*

med upadacitinib 45 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo var henholdsvis 55,3 og 21,7 i UC-1 og 52,2 og 21,1 i UC-2. Ændringer i samlet IBDQ-score i uge 52 i forhold til *baseline* var henholdsvis 49,2, 58,9 og 17,9 hos de patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg, 30 mg én gang dagligt og placebo.

Crohns sygdom

Upadacitinibs virkning og sikkerhed blev evalueret i tre dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase 3-multicenterstudier: to induktionsstudier, CD-1 (U-EXCEED) og CD-2 (U-EXCEL), efterfulgt af et 52-ugers studie med vedligeholdelsesbehandling og langtidsforlængelse, CD-3 (U-ENDURE). De coprimære endepunkter var klinisk remission og endoskopisk respons i uge 12 for CD-1 og CD-2 og i uge 52 for CD-3.

Inkluderede patienter var i alderen 18 til 75 år og havde moderat til svært aktiv Crohns sygdom (CD) defineret som en gennemsnitlig daglig frekvens af meget blød eller flydende afføring (SF – *stool frequency*) ≥ 4 og/eller en gennemsnitlig daglig abdominal smertescore (APS – *abdominal pain score*) ≥ 2 og en centralt gennemgået simpel endoskopisk score for CD (SES-CD) på ≥ 6 eller ≥ 4 for isoleret ileal sygdom, eksklusiv den indsnævrende komponent. Patienter med symptomatiske tarmstrikturer blev udelukket fra CD-studier.

Induktionsstudier (CD-1 og CD-2)

I CD-1 og CD-2 blev 1021 patienter (henholdsvis 495 og 526 patienter) randomiseret til upadacitinib 45 mg én gang dagligt eller placebo i 12 uger med et 2:1 behandlingsfordelingsforhold.

I CD-1 havde alle patienter utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for behandling med et eller flere biologiske midler (tidligere mislykket biologisk behandling). Af disse patienter havde 61 % (301/495) utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere biologiske midler.

I CD-2 havde 45 % (239/526) af patienterne et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for behandling med et eller flere biologiske midler (tidligere mislykket biologisk behandling), og 55 % (287/526) havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for behandling med konventionelle midler, men ikke over for biologiske midler (uden tidligere mislykket biologisk behandling).

Ved *baseline* i CD-1 og CD-2 fik 34 % og 36 % af patienterne kortikosteroider, 7 % og 3 % af patienterne fik immunmodulatorer, og 15 % og 25 % af patienterne fik aminosalicylater.

I begge studier indledte patienter, der fik kortikosteroider ved *baseline*, et kortikosteroid-nedtrappingsregime med start i uge 4.

Begge studier inkluderede en 12 ugers forlænget behandlingsperiode med upadacitinib 30 mg én gang dagligt for patienter, der fik upadacitinib 45 mg én gang dagligt og ikke opnåede klinisk respons i forhold til SF/APS (≥ 30 % fald i gennemsnitlig daglig meget blød eller flydende SF og/eller ≥ 30 % fald i gennemsnitlig daglig APS og ingen af dem over *baseline*) i uge 12.

Klinisk sygdomsaktivitet og symptomer

I CD-1 og CD-2 opnåede en signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 45 mg, det coprimære endepunkt med klinisk remission i uge 12 sammenlignet med placebo (tabel 16). Start på virkning var hurtig og blev opnået så tidligt som uge 2 (tabel 16).

I begge studier oplevede patienter, der fik upadacitinib 45 mg, en signifikant større forbedring i forhold til *baseline* af træthed målt ved FACIT-F-score i uge 12 sammenlignet med placebo.

Endoskopisk vurdering

I CD-1 og CD-2 opnåede en signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 45 mg, det coprimære endepunkt med endoskopisk respons i uge 12 sammenlignet med placebo (tabel 16). I CD-1 og CD-2 opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 45 mg, SES-CD 0-2 (henholdsvis 14 % og 19 %) sammenlignet med placebo (henholdsvis 0 % og 5 %).

Tabel 16 Andel af patienter, der opfyldte primære og yderligere virkningsendepunkter i induktionsstudierne CD-1 og CD-2

Studie	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Behandlingsforskel (95 % CI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Behandlingsforskel (95 % CI)
Coprimære endepunkter i uge 12						
Klinisk remission^a	14 %	40 %	26 % (19; 33)*	22 %	51 %	29 % (21; 36)*
Tidligere mislykket biologisk behandling				N = 78 14 %	N = 161 47 %	33 % (22; 44)
Uden tidligere mislykket biologisk behandling				N = 98 29 %	N = 189 54 %	26 % (14; 37)
Endoskopisk respons^b	4 %	35 %	31 % (25; 37)*	13 %	46 %	33 % (26; 40)*
Tidligere mislykket biologisk behandling				N = 78 9 %	N = 161 38 %	29 % (19; 39)
Uden tidligere mislykket biologisk behandling				N = 98 16 %	N = 189 52 %	36 % (25; 46)
Yderligere endepunkter i uge 12						
Klinisk remission i henhold til 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)*
Kortikosteroid-fri klinisk remission^{a,c}	N = 60 7 %	N = 108 37 %	30 % (19; 41)*	N = 64 13 %	N = 126 44 %	33 % (22; 44)*
Endoskopisk remission^f	2 %	19 %	17 % (12; 22)*	7 %	29 %	22 % (16; 28)*
Mucosalheling^g	N = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13; 21)***	N = 174 5 %	N = 349 25 %	20 % (14; 25)***
Endepunkter med tidlig virkningsstart						
Klinisk remission i uge 4^a	9 %	32 %	23 % (17; 30)*	15 %	36 %	21 % (14; 28)*
CR-100 i uge 2^d	12 %	33 %	21 % (14; 28)*	20 %	32 %	12 % (4; 19)**
Forkortelser: PBO = placebo, UPA = upadacitinib						
* p < 0,001, justeret behandlingsforskel (95 % CI)						
** p < 0,01, justeret behandlingsforskel (95 % CI)						
*** nominal p < 0,001 UPA vs. PBO-sammenligning, justeret behandlingsforskel (95 % CI)						
^a Gennemsnitlig daglig SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og ingen af disse over <i>baseline</i>						
^b Fald i SES-CD > 50 % fra <i>baseline</i> i induktionsstudiet (eller for patienter med en SES-CD på 4 ved <i>baseline</i> i induktionsstudiet mindst en 2-pointreduktion fra <i>baseline</i> i induktionsstudiet)						

^c CDAI < 150

^d Fald på mindst 100 point i CDAI fra *baseline*

^e Afbrudelse af steroid og opnåelse af klinisk remission blandt patienter på steroid ved *baseline*

^f SES-CD ≤ 4 og mindst en 2-pointreduktion i forhold til *baseline* og ingen delscore > 1 for nogen individuel variabel

^g SES-CD-delscore for ulcereret overflade på 0 hos patienter med en SES-CD-delscore for ulcereret overflade på ≥ 1 ved *baseline*

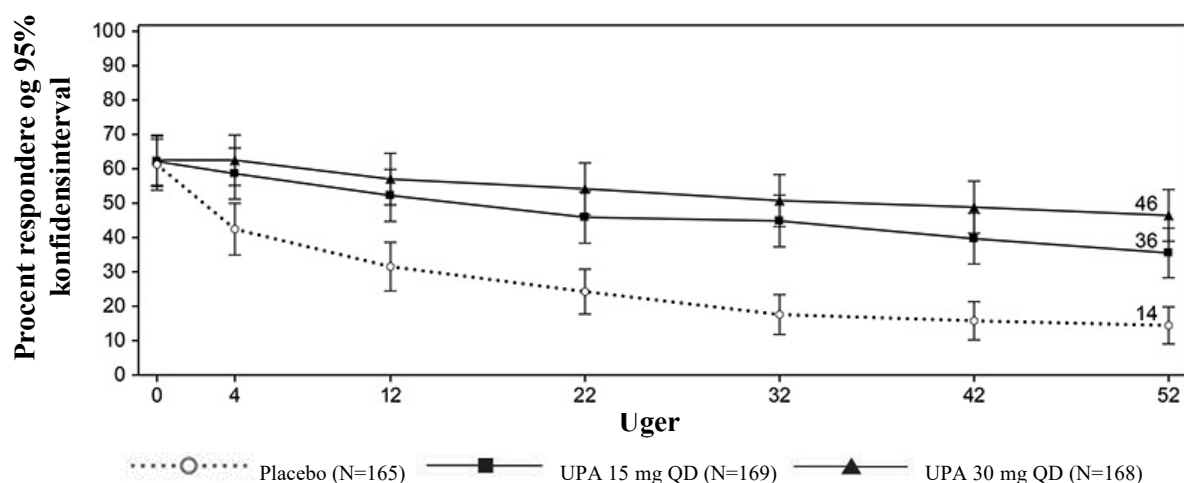
Vedligeholdelsesstudie (CD-3)

Virkningsanalysen for CD-3 evaluerede 502 patienter, der opnåede klinisk respons i forhold til SF/APS med 12 ugers induktionsbehandlingen med upadacitinib 45 mg én gang dagligt. Patienter blev randomiseret på ny til at få et vedligeholdelsesregime af upadacitinib enten 15 mg eller 30 mg én gang dagligt eller placebo i 52 uger.

Klinisk sygdomsaktivitet og symptomer

En signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg, opnåede det coprimære endepunkt med klinisk remission i uge 52 sammenlignet med placebo (figur 3, tabel 17).

Figur 3 Andel af patienter, der opnåede klinisk remission i vedligeholdelsesstudiet CD-3



Patienter, der fik upadacitinib 30 mg, oplevede en signifikant større forbedring fra *baseline* i forhold til træthed målt ved FACIT-F-score i uge 52 sammenlignet med placebo.

Tabel 17 Andel af patienter, der opfyldte de primære og yderligere virkningsendepunkter i uge 52 i vedligeholdelsesstudiet CD-3

Behandlingsgruppe	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Behandlings- forskel 15 mg vs. PBO (95 % CI)	Behandlings- forskel 30 mg vs. PBO (95 % CI)
Coprimære endepunkter					
Klinisk remission^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14; 30)*	32 % (23; 40)*
Tidligere mislykket biologisk behandling	N = 126 9 %	N = 124 32 %	N = 127 43 %	24 % (14; 33)	34 % (24; 44)

Uden tidligere mislykket biologisk behandling	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 mislykket biologisk behandling	N = 126 4 %	N = 124 23 %	N = 127 39 %	19 % (11; 27)	35 % (26; 44)
Uden tidligere mislykket biologisk behandling	N = 39 18 %	N = 45 40 %	N = 41 44 %	22 % (3; 41)	26 % (7; 45)
Yderligere endepunkter					
Klinisk remission ifølge 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)*
Kortikosteroid-fri klinisk remission^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13; 30)*	30 % (21; 39)*
Vedligeholdelse af klinisk remission^{a,f}	N = 101 20 %	N = 105 50 %	N = 105 60 %	32 % (20; 44)*	40 % (28; 52)*
Endoskopisk remission^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8; 21)*	24 % (16; 31)*
Mucosalheling^h	N = 164 4 %	N = 167 13 %	N = 168 24 %	10 % (4; 16)***	21 % (14; 27)***
Dyb remission^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4; 16)**	18 % (11; 25)*
<p>Forkortelser: PBO = placebo, UPA = upadacitinib ⁺ Placebo-gruppen bestod af patienter, der opnåede klinisk respons i forhold til SF/APS med upadacitinib 45 mg ved slutningen af induktionsstudiet og blev randomiseret til at få placebo ved starten af vedligeholdelsesbehandlingen * p < 0,001, justeret behandlingsforskel (95 % CI) ** p < 0,01, justeret behandlingsforskel (95 % CI) *** nominal p < 0,001 UPA vs. PBO-sammenligning, justeret behandlingsforskel (95 % CI) ^a Gennemsnitlig daglig SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og ingen af disse over <i>baseline</i> ^b Fald i SES-CD > 50 % fra <i>baseline</i> i induktionsstudiet (eller for patienter med en SES-CD på 4 ved <i>baseline</i> i induktionsstudiet mindst en 2-pointreduktion fra <i>baseline</i> i induktionsstudiet) ^c CDAI < 150 ^d Reduktion af CDAI ≥ 100 point fra <i>baseline</i> ^e Kortikosteroid-fri i 90 dage før uge 52 og opnåelse af klinisk remission. Blandt den del af patienterne, der var på kortikosteroider ved induktions-<i>baseline</i>, var 38 % (N = 63) i upadacitinib 15 mg-gruppen, 38 % (N = 63) i upadacitinib 30 mg-gruppen og 5 % (N = 61) i placebogruppen kortikosteroid-fri i 90 dage før uge 52 og i klinisk remission ^f Defineret som opnåelse af klinisk remission i uge 52 hos patienter, der opnåede klinisk remission ved deres indtræden i vedligeholdelsesstudiet ^g SES-CD ≤ 4 og mindst en 2-pointreduktion i forhold til <i>baseline</i> og ingen delscore > 1 for nogen individuel variabel ^h SES-CD-delscore for ulcereret overflade på 0 hos patienter med en SES-CD-delscore for ulcereret overflade på ≥ 1 ved <i>baseline</i> ⁱ Klinisk remission og endoskopisk remission</p>					

Patienter, som ikke viste klinisk respons i forhold til SF/APS på upadacitinib-induktion i uge 12 i CD-1 og CD-2 (122 patienter), fik upadacitinib 30 mg én gang dagligt i yderligere 12 uger. Af disse patienter opnåede 53 % klinisk respons i uge 24. Af de patienter, der responderede på den forlængede behandlingsperiode og fortsatte med at få vedligeholdelsesbehandling med upadacitinib 30 mg, opnåede 25 % klinisk remission, og 22 % opnåede endoskopisk respons i uge 52.

Endoskopisk vurdering

I CD-3 opnåede en signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg, det coprimære endepunkt med endoskopisk respons i uge 52 sammenlignet med placebo (tabel 17). Foruden de endoskopiske endepunkter, der er beskrevet i tabel 17, opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg (henholdsvis 11 % og 21 %), SES-CD 0-2 i uge 52 sammenlignet med placebo (3 %). Kortikosteroid-fri endoskopisk remission blandt patienter på steroid ved *baseline* blev opnået i en større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg og 30 mg (henholdsvis 17 % og 25 %), i uge 52 sammenlignet med placebo (3 %).

Normalisering af ekstraintestinale manifestationer

Normalisering af ekstraintestinale manifestationer blev observeret hos en større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 15 mg (25 %), og en signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med upadacitinib 30 mg (36 %), sammenlignet med placebo (15 %) i uge 52.

Nødbehandling

I CD-3 var patienter, der viste utilstrækkeligt respons eller mistet respons i løbet af vedligeholdelsesperioden, egnede til at få nødbehandling med upadacitinib 30 mg. Af de patienter, der var randomiseret til gruppen med upadacitinib 15 mg og fik nødbehandling med upadacitinib 30 mg i mindst 12 uger, opnåede 84 % (76/90) klinisk respons i forhold til SF/APS, og 48 % (43/90) opnåede klinisk remission 12 uger efter start på nødbehandling.

Resultater i relation til helbredsrelateret livskvalitet

Patienter, der blev behandlet med upadacitinib, opnåede en større forbedring i helbredsrelateret livskvalitet (HRQOL) målt ved hjælp af *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)-totalscoren sammenlignet med placebo. Der blev observeret forbedringer i alle 4 domænescorer: systemiske symptomer (herunder træthed) og tarmsymptomer (herunder abdominalsmerter og diarré) samt social og følelsesmæssig funktion. Ændringer fra *baseline* i IBDQ-totalscore i uge 12 ved upadacitinib 45 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo var henholdsvis 46,0 og 21,6 i CD-1 og 46,3 og 24,4 i CD-2. Ændringer i IBDQ-totalscore i uge 52 fra *baseline* var 59,3, 64,5 og 46,4 hos patienter, der blev behandlet med henholdsvis upadacitinib 15 mg, 30 mg én gang dagligt og placebo.

Pædiatrisk population

I alt 344 unge i alderen 12 til 17 år med moderat til svær atopisk dermatitis blev randomiseret på tværs af de tre fase 3-studier til at få enten 15 mg (N = 114) eller 30 mg (N = 114) upadacitinib eller matchende placebo (N = 116), enten som monoterapi eller kombineret med topikale kortikosteroider. Virkningen var ensartet på tværs af unge og voksne. Sikkerhedsprofilen hos unge lignede generelt den hos voksne med dosisafhængige stigninger i forekomsten af nogle bivirkninger, herunder neutropeni og herpes zoster. Ved begge doser var forekomsten af neutropeni en smule forhøjet hos unge sammenlignet med voksne. Forekomsten af herpes zoster hos unge ved dosis på 30 mg var sammenlignelig med forekomsten hos voksne. Sikkerhed og virkning af dosis på 30 mg hos unge er stadig ved at blive undersøgt.

Tabel 18 Virkningsresultater for upadacitinib hos unge ved uge 16

Studie	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Antal unge patienter randomiseret	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-points 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 Patienter med nødmedicin eller med manglende data blev talt som ikke-respondere ^a Baseret på antallet af randomiserede patienter ^b Responder defineres som en patient med vIGA-AD 0 eller 1 ("klar" eller "næsten klar") med en reduktion på ≥ 2 point på en 0-4-ordinalskala. ^c Resultater vist i en undergruppe af patienter egnet til vurdering (patienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 ved <i>baseline</i>).						

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med RINVOQ i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved kronisk idiopatisk arthritis (herunder reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, spondyloarthritis og juvenil idiopatisk arthritis), atopisk dermatitis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Upadacitinibs plasmaeksposering er dosisproportional over det terapeutiske dosisinterval. *Steady state*-plasmakoncentrationen opnås inden for 4 dage med minimal akkumulering efter multiple doseringer én gang dagligt.

Absorption

Efter oral administration af upadacitinib-depotformulering absorberes upadacitinib med en median T_{max} på 2-4 timer. Administration af upadacitinib sammen med et fedtrigt måltid havde ingen klinisk relevant indvirkning på upadacitinibs eksponering (AUC øget med 29 % og C_{max} med 39 % til 60 %). I kliniske studier blev upadacitinib administreret uden hensyn til måltider (se pkt. 4.2). *In vitro* er upadacitinib et substrat for efflukstransporterne P-gp og BCRP.

Fordeling

Upadacitinibs bindingsgrad til plasmaproteiner er 52 %. Upadacitinib fordeler sig ligeligt mellem plasma- og blodcellekomponenter, jf. en blod/plasma-ratio på 1,0.

Metabolisering

Upadacitinibs metabolisering medieres af CYP3A4 med et muligt mindre bidrag fra CYP2D6. Upadacitinibs farmakologiske aktivitet tilskrives modermolekylet. I et klinisk studie med radioaktiv mærkning stod uomdannet upadacitinib for 79 % af den samlede radioaktivitet i plasma, mens

hovedmetabolitten (produkt af monooxidering efterfulgt af glukoronidering) stod for 13 % af den samlede radioaktivitet i plasma. Der er ikke fundet aktive upadacitinib-metabolitter.

Elimination

Efter administration af en enkelt dosis [¹⁴C]-upadacitinib-opløsning til øjeblikkelig frigivelse blev upadacitinib fortrinsvis elimineret som uomdannet moderstof i urin (24 %) og fæces (38 %). Ca. 34 % af upadacitinib-dosen blev udskilt som metabolitter. Upadacitinibs gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 9-14 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

AUC for upadacitinib var 18 %, 33 % og 44 % højere hos patienter med hhv. let nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed 30-59 ml/min/1,73 m²) og svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed 15-29 ml/min/1,73 m²), sammenholdt med patienter med normal nyrefunktion. C_{max} for upadacitinib var den samme hos patienter med normal og nedsat nyrefunktion. Let eller moderat nedsat nyrefunktion har ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for upadacitinib (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) har ingen klinisk relevant betydning for upadacitinibs eksponering. AUC for upadacitinib var 28 % og 24 % højere hos patienter med hhv. let og moderat nedsat leverfunktion, sammenholdt med patienter med normal leverfunktion. C_{max} for upadacitinib var uændret hos patienter med let nedsat leverfunktion og 43 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenholdt med patienter med normal leverfunktion. Upadacitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Pædiatrisk population

Upadacitinibs farmakokinetik er endnu ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondyloarthritis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2).

Upadacitinibs farmakokinetik og *steady state*-koncentrationer er ens hos voksne og unge i alderen 12 til 17 år med atopisk dermatitis. Dosering til unge patienter, der vejer mellem 30 kg og < 40 kg, er fastlagt med brug af farmakokinetisk populationsmodellering og -simulering.

Upadacitinibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter (< 12 år) med atopisk dermatitis er ikke klarlagt.

Indre faktorer

Alder, køn, legemsvægt og etnisk oprindelse havde ingen relevant klinisk betydning for upadacitinibs eksponering. Upadacitinibs farmakokinetik er ens hos patienter med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, aksial spondyloarthritis, atopisk dermatitis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi.

Ved eksponeringer (baseret på AUC) på ca. 4-10 gange den kliniske dosis på 15 mg, 2-5 gange den kliniske dosis på 30 mg og 1,7 og 4 gange den kliniske dosis på 45 mg hos Sprague-Dawley-rotter af

hhv. han- og hunkøn var upadacitinib ikke karcinogent i et 2-årigt karcinogenicitetsstudie. Upadacitinib var ikke karcinogent i et 26-ugers karcinogenicitetsstudie hos CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-transgene mus.

Upadacitinib var ikke mutagent eller genotoksisk i henhold til resultaterne af *in vitro*- og *in vivo*-test for genmutationer og kromosomafvigelser.

Upadacitinib havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hunrotter ved eksponeringer på op til ca. 17 og 34 gange den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD) på 45 mg hos henholdsvis hanrotter og hunrotter baseret på AUC i et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling. Den dosisrelaterede stigning i føtale resorptioner forbundet med postimplantationstab i dette fertilitetsstudie hos rotter blev tilskrevet upadacitinibs udviklingsmæssige/teratogene effekt. Der blev ikke observeret bivirkninger ved eksponeringer under klinisk eksponering (baseret på AUC). Post implantationstab blev observeret ved eksponeringer 9 gange den kliniske eksponering ved MRHD på 45 mg (baseret på AUC).

I dyrestudier af den embryoføtale udvikling var upadacitinib teratogen hos både rotter og kaniner. Upadacitinib medførte stigninger i skeletdeformationer hos rotter ved 1,6, 0,8 og 0,6 gange den kliniske eksponering (AUC baseret) ved MRHD på henholdsvis 15, 30 og 45 mg. I kaniner en stigning i forekomsten af kardiovaskulære deformationer ved 15, 7,6 og 6 gange den kliniske eksponering (AUC baseret) ved henholdsvis 15 mg, 30 og 45 mg.

Efter administration af upadacitinib hos diegivende rotter fulgte koncentrationen af upadacitinib i mælk over tid generelt en parallel kurve med koncentrationen i plasma, med ca. 30 gange højere eksponering i mælk end i maternelt plasma. Ca. 97 % af det upadacitinib-relaterede materiale i mælk var modermolekylet, upadacitinib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Mannitol
Vinsyre
Vandfri kolloid silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol
Macrogol
Talcum
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E172) (kun 15 mg-styrken)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172) (kun 45 mg-styrken)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

RINVOQ 15 mg depottabletter

Depottabletter i blister: 2 år

Depottabletter i beholder: 3 år

RINVOQ 30 mg depottabletter

Depottabletter i blister: 2 år

Depottabletter i beholder: 3 år

RINVOQ 45 mg depottabletter

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale blisterpakning eller beholder for at beskytte mod fugt. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

RINVOQ 15 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger af aluminium (polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluoroethylen) i pakninger med 28 eller 98 depottabletter eller i multipakninger med 84 (3 æsker med 28) depottabletter.

HDPE-beholdere med tørremiddel og polypropylenlåg i æske med 30 depottabletter.

Pakningsstørrelser: 1 beholder (30 depottabletter) eller 3 beholdere (90 depottabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger af aluminium (polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluoroethylen) i pakninger med 28 eller 98 depottabletter.

HDPE-beholdere med tørremiddel og polypropylenlåg i æske med 30 depottabletter.

Pakningsstørrelser: 1 beholder (30 depottabletter) eller 3 beholdere (90 depottabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Kalenderblisterpakninger af aluminium (polyvinylchlorid/polyethylen/polychlorotrifluoroethylen) i pakninger med 28 depottabletter.

HDPE-beholdere med tørremiddel og polypropylenlåg i æske med 28 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Og

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagentur hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden RINVOQ lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og lignende.

Målet med informationsmaterialet er at øge opmærksomheden hos sundhedspersonale og patienter om risikoen for alvorlige og opportunistiske infektioner, herunder tuberkulose, herpes zoster, fostermisdannelse (graviditetsrisiko), MACE, VTE og malignitet, og hvordan man håndterer disse risici.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, der forventes at skulle ordinere, dispensere eller anvende RINVOQ, i alle de medlemsstater, hvor RINVOQ markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende informationsmateriale:

Lægens informationsmateriale skal indeholde:

- Produktresumé
- Oplysningsfolder til sundhedspersoner
- Patientkort

Oplysningsfolderen til sundhedspersoner skal omfatte følgende centrale punkter:

- En generel introduktion med vigtige oplysninger, som sundhedspersonen kan benytte under drøftelsen med patienten ved ordinerings af upadacitinib. Folderen oplyser også om, hvilke forholdsregler der kan tages for at reducere en patients risiko, hvad angår centrale sikkerhedsmæssige aspekter ved upadacitinib.
- Indikationer og doseringsangivelser for at tydeliggøre hos hvem upadacitinib skal anvendes
- Anvendelse hos patienter i alderen 65 år og derover
 - Tekst for at tydeliggøre risikoen hos disse patienter og anvendelsen af 15mg
- En tekst til sundhedspersoner om, at informere patienter om vigtigheden af patientkort
- *Risiko for alvorlige og opportunistiske infektioner, herunder TB*
 - En tekst om risikoen for infektioner under behandling med upadacitinib
 - En tekst om forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover
 - Oplysninger om, hvordan man reducerer risikoen for infektion med specifikke kliniske forholdsregler (hvilke laboratorieparametre, der skal bruges til at initiere upadacitinib, screening for tuberkulose (TB), immunisering af patienter i henhold til lokale retningslinier og afbrydelse af upadacitinib, hvis der udvikles en infektion)
 - En tekst om at undgå levende vacciner (dvs. Zostavax) før og under upadacitinib-behandling
 - Oplysninger for at rådgive patienter om tegn/symptomer på infektion og at være opmærksom på dette, så patienterne hurtigt kan søge lægehjælp.
- *Risiko for herpes zoster*
 - En tekst om risikoen for herpes zoster under behandling med upadacitinib
 - Oplysninger for at rådgive patienter om tegn/symptomer på infektion og at være opmærksom på dette, så patienter hurtigt kan søge lægehjælp.
- *Risiko for fostermisdannelser*
 - En tekst om teratogenicitet hos dyr med upadacitinib
 - Oplysninger om, hvordan man reducerer risikoen for eksponering under graviditet for kvindelige patienter i den fødedygtige alder, baseret på følgende: upadacitinib er kontraindiceret under graviditet, kvindelige patienter i den fødedygtige alder skal rådes til at bruge sikker prævention både under behandlingen og i 4 uger efter den sidste dosis af upadacitinib-behandlingen og til at rådgive patienter om straks at informere deres behandlende sundhedspersonale, ved mistanke om graviditet, eller hvis graviditet er bekræftet.

- *Risiko for MACE-hændelser*
 - Hos patienter med høj risiko for MACE bør upadacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig, med eksempler på hvem der er i høj risiko.
 - Tekst om risikoen for hyperlipidæmi under behandling med upadacitinib
 - Oplysninger om overvågning af lipidniveauer og håndtering af forhøjede lipidniveauer i henhold til kliniske retningslinjer
- *Risiko for VTE*
 - Eksempler på risikofaktorer, der kan øge patientens risiko for venøs tromboemboli (VTE), og i hvilke der er behov for forsigtighed, når man bruger upadacitinib
 - Anvendes med forsigtighed hos patienter med høj risiko ved behandling med upadacitinib.
 -
 - Tekst om at patienten regelmæssigt bør genevalueres for VTE-risiko
 - En tekst om behov for seponering af upadacitinib, evaluering og passende behandling af VTE, hvis der udvikles kliniske tegn på dyb venøs trombose eller lungeemboli
- *Risiko for Malignitet*
 - Hos patienter med høj risiko for malignitet bør upadacitinib kun anvendes medmindre, der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig, med eksempler på hvem der er i høj risiko.
 - En påmindelse om behovet for regelmæssig hudundersøgelse af patienter.
- *Risiko for gastrointestinal perforation*
 - Upadacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for gastrointestinal perforation med eksempler på, hvem der er i risiko.
 - En påmindelse om, at patienter med nye abdominale tegn og symptomer bør evalueres omgående for tidlig identifikation af diverticulitis eller gastrointestinal perforation.

Oplysninger om brug af upadacitinib ved moderat til svær AD

Upadacitinib-dosis 30 mg ved atopisk dermatitis

- En tekst om dosisafhængig forøgelse af alvorlige infektioner og herpes zoster
- En tekst om dosisafhængig forøgelse af NMSC og malignitet
- En tekst om dosisafhængig forhøjelse af plasmalipider
-
- En tekst om, at dosis på 30 mg frarådes til bestemte populationer (patienter med svært nedsat nyrefunktion og patienter, der tager stærke CYP3A4-hæmmere)
- En tekst for at tydeliggøre at den laveste effektive dosis af upadacitinib bør anvendes til behandling.
-

Anvendelse af upadacitinib til unge i alderen 12 år og derover

- En påmindelse om, at levende, svækkede vacciner (dvs. skoldkoppe-, MFR-, BCG-vaccine) kan overvejes til unge, afhængigt af lokale retningslinjer.
- En tekst om ikke at administrere disse vacciner umiddelbart inden eller under behandlingen med upadacitinib
- En tekst med påmindelse til unge om den potentielle risiko ved graviditet og om passende brug af sikker prævention
- En tekst om at informere deres unge patient eller dennes omsorgsperson om at give dem besked, når den unge patient oplever menarche, hvis dette endnu ikke er sket.

Oplysninger om brug af upadacitinib ved moderat til svær colitis ulcerosa (UC) eller Crohns sygdom

- En påmindelse om at genopfriske induktions- og vedligeholdelsesdoseringen i produktinformationen.
- En tekst om dosisafhængig forøgelse af alvorlige infektioner og herpes zoster med upadacitinib.
- En tekst om dosisafhængig forøgelse af NMSC og malignitet.
- En påmindelse om induktions- og vedligeholdelsesdosis i visse populationer (patienter, der tager stærke CYP3A4-hæmmere og svært nedsat nyrefunktion).
- En tekst for at understrege at den laveste effektive dosis af upadacitinib bør anvendes til behandling.

Oplysning om, hvordan bivirkninger indberettes vil blive inkluderet.

Oplysning om, hvordan digitale oplysninger til sundhedspersoner tilgås vil blive inkluderet, hvis relevant.

Patientinformationspakken skal indeholde:

- Indlægsseddel
- Et patientkort
- **Patientkortet** skal indeholde følgende centrale punkter:
 - Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret upadacitinib
 - En tekst om, at patienterne altid skal have patientkortet på sig, så de kan vise det til sundhedspersoner, som de behandles af (dvs. sundhedspersoner, der ikke har ordineret upadacitinib, sundhedspersoner på skadestuer osv.)
 - En beskrivelse af tegn/symptomer på infektioner, som patienterne skal være opmærksomme på, så de om nødvendigt kan kontakte egen læge:
 - En advarsel til patienter og sundhedspersoner om risikoen ved levende vacciner, hvis de gives under behandling med upadacitinib. Der gives eksempler på levende vacciner.
 - Beskrivelse af udvalgte risici for at gøre patienter og sundhedspersoner opmærksomme på væsentlige bivirkninger, herunder:
 - Risiko for hjertesygdom:
 - Beskrivelse af tegn/symptomer på hjertesygdom, som patienten skal være opmærksom på, så de kan søge hjælp hos en sundhedsperson.
 - En påmindelse om at bruge prævention og om, at upadacitinib er kontraindiceret under graviditet, samt om, at patienten skal kontakte egen læge, hvis der indtræffer graviditet under behandling med upadacitinib.
 - Beskrivelse af tegn/symptomer på dyb venøs trombose eller lungeemboli, som patienten skal være opmærksom på, så de kan søge læge
 - Påmindelse om risikoen for kræft. Vedrørende hudkræftpåmindelse, om at lade deres læge vide hvis de bemærker nogen ny vækst på huden.
 - Risiko for hul i tarmen – beskrivelse af tegn/symptomer som patienten skal være opmærksom på, så patienten kan søge læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Bliester karton (én blisterpakning)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske til multipakning med 84 tabletter (med blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 84 depottabletter (3 pakker af 28)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske (i multipakning) med 84 tabletter (uden blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter.
Delpakning af multipakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske med 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske med 49 tabletter (for 98 stk. pakningen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med beholder(e) (30 og 90 tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rinvoq 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Beholder etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 15 mg upadacitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

Vigtigt- åben her.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Blisterkarton (én blisterpakning)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvog 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske med 98 tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske med 49 tabletter (for 98 stk. pakningen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

49 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

rinvoq 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med beholder(e) (30 og 90 tabletter)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

QR-kode skal anføres.

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rinqvoq 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Beholderetiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

Vigtigt- åben her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med blister/holder(e)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 45 mg upadacitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

QR-kode skal anføres

Du kan finde flere oplysninger om anvendelse af RINVOQ på www.rinvoq.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rinqoq 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Beholderetiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 45 mg upadacitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles. Synkes hele.

Tørremidlet må ikke indtages.

Vigtigt – åbn her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder, der skal holdes tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage RINVOQ
3. Sådan skal du tage RINVOQ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RINVOQ indeholder det aktive stof upadacitinib. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes Janus-kinase-hæmmere. Ved at reducere aktiviteten af et enzym i kroppen, der kaldes Janus-kinase, mindsker RINVOQ inflammation (betændelsestilstande) ved følgende sygdomme:

- Leddegigt
- Psoriasisgigt
- Aksial spondyloarthritis
 - Ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis
 - Rygsøjlegigt (AS, radiografisk aksial spondyloarthritis)
- Atopisk eksem
- Colitis ulcerosa
- Crohns sygdom

Leddegigt

RINVOQ anvendes til behandling af voksne med leddegigt (reumatoid arthritis). Leddegigt er en sygdom, hvor der opstår betændelsestilstand i leddene. Hvis du har moderat til svært aktiv leddegigt, kan det være, du først får andre lægemidler, hvoraf det ene typisk vil være methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig virkning, vil du få RINVOQ enten alene eller i kombination med methotrexat til behandling af din leddegigt.

RINVOQ kan mindske træthed og forekomsten af ledsmerter, -stivhed og -hævelse, og det kan forsinke skadevirkningerne på knogler og brusk i dine led. Lægemidlet kan derfor gøre det lettere for dig at udføre hverdagens aktiviteter og dermed forbedre din livskvalitet.

Psoriasisgigt

RINVOQ anvendes til behandling af voksne med psoriasisgigt (psoriasisarthritis). Psoriasisgigt er en sygdom, der medfører betændelse i leddene og psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisgigt, får du muligvis andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig virkning, vil du få RINVOQ enten alene eller i kombination med methotrexat til behandling af din psoriasisgigt.

RINVOQ kan hjælpe med at reducere smerter, stivhed og hævelser i og omkring dine led, smerter og stivhed i din rygsøjle, psoriasisudslæt på huden og træthed, og det kan forsinke skader på knogler og brusk i dine led. Lægemidlet kan derfor gøre det lettere for dig at udføre hverdagens aktiviteter og dermed forbedre din livskvalitet.

Aksial spondyloarthritis (ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis og rygsøjlegigt)

RINVOQ anvendes til behandling af voksne med aksial spondyloarthritis. Aksial spondyloarthritis er en sygdom, som primært medfører betændelse i ryggraden. Hvis du har aktiv aksial spondyloarthritis, får du muligvis andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig virkning, vil du få RINVOQ til behandling af din aksiale spondyloarthritis .

RINVOQ kan hjælpe med at reducere rygsmerter, stivhed og betændelse i ryggraden. Lægemidlet kan derfor gøre det lettere for dig at udføre hverdagens aktiviteter og dermed forbedre din livskvalitet.

Atopisk eksem

RINVOQ anvendes til behandling af voksne og unge i alderen 12 år eller derover med moderat til svær atopisk eksem, også kaldet børneeksem eller atopisk dermatitis. RINVOQ kan anvendes sammen med lægemidler mod eksem til at smøre på huden, eller det kan bruges alene.

Brug af RINVOQ kan forbedre din huds tilstand og reducere kløe og opblussen. RINVOQ kan hjælpe med at lette symptomer som smerter, angst og depression, som personer med atopisk eksem kan have. RINVOQ kan også hjælpe med at lette dine søvnforstyrrelser og din generelle livskvalitet.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen. RINVOQ anvendes til behandling af voksne med colitis ulcerosa, som ikke har fået tilstrækkelig virkning af eller ikke kunne tåle tidligere behandling.

RINVOQ kan hjælpe med at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, mavesmerter og behovet for at skynde sig på toilettet samt antallet af gange, du går på toilettet. Dette kan gøre det muligt for dig at foretage dig almindelige daglige aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom, der kan involvere en hvilken som helst del af fordøjelseskanalen, men hyppigst rammer tarmen. RINVOQ anvendes til behandling af voksne med Crohns sygdom, som ikke har fået tilstrækkelig virkning af eller ikke har kunnet tåle tidligere behandling.

RINVOQ kan hjælpe med at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder behovet for hurtige toiletbesøg og antallet af disse, mavesmerter samt inflammationen i slimhinden i din tarm. Dette kan gøre det muligt for dig at foretage almindelige daglige aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage RINVOQ

Tag ikke RINVOQ

- hvis du er allergisk over for upadacitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har en svær infektion (f.eks. lungebetændelse eller en bakterieinfektion i huden)
- hvis du har aktiv tuberkulose (TB)
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du er gravid (se afsnittet Graviditet, amning og prævention).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager RINVOQ, eller mens du tager det:

- hvis du har en infektion, eller hvis du ofte får infektioner. Fortæl det til lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthed eller problemer med tænderne, da disse symptomer kan være tegn på infektion. RINVOQ kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan dermed forværre en eksisterende infektion eller øge sandsynligheden for, at du får en ny infektion. Hvis du har diabetes eller er i alderen 65 år og derover, kan det øge sandsynligheden for at få infektioner
- hvis du har haft tuberkulose eller har været i tæt kontakt med nogen, der har tuberkulose. Lægen vil teste dig for tuberkulose før behandling med RINVOQ og kan teste dig igen under behandlingen
- hvis du har haft en herpes zoster infektion (helvedesild), da RINVOQ kan få den til at komme tilbage. Sig det til lægen, hvis du oplever smertefulde hududslæt med blærer, da det kan være tegn på helvedesild
- hvis du har haft hepatitis B eller C (leverbetændelse)
- hvis du for nylig har fået eller planlægger at få en vaccination (immunisering), da levende vacciner ikke anbefales, mens du er i behandling med RINVOQ
- hvis du har eller har haft kræft, ryger eller har røget, da lægen så skal vurdere, om du er egnet til at få RINVOQ.
- ikke-melanon hudkræft er set hos patienter, som tager RINVOQ. Din læge kan anbefale, at du får regelmæssig hudundersøgelser, mens du tager RINVOQ. Tal med lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandling, eller hvis hudlæsionerne skifter udseende.
- hvis du har eller har haft hjerteproblemer, da lægen vil tale med dig, om RINVOQ er egnet til dig.
- hvis du har nedsat leverfunktion
- hvis du tidligere har haft en blodprop i benet (dyb venetrombose) eller lungerne (lungeemboli) eller har en øget risiko for at udvikle dette (f.eks. hvis du for nylig har fået foretaget en større operation, hvis du bruger hormonelle præventionsmidler/hormonel substitutionsterapi, hvis der er konstateret en blodkoagulationsforstyrrelse hos dig eller din familie). Din læge vil tale med dig, om RINVOQ er egnet til dig. Sig det til lægen, hvis du får åndenød eller svært ved at trække vejret, bryst smerter eller smerter i det øverste af ryggen, hævelse af benet eller armen, smerter eller ømhed i benene eller misfarvning i benet eller armen, da det kan være tegn på blodprop i en vene (blodåre)
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har uforklarlige mavesmerter, har eller har haft diverticulitis (smertefuld inflammation i små lommer i slimhinden i din tarm) eller sår i mavesækken eller tarmen, eller du tager ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler.

Hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige birkninger, skal du straks fortælle det til en læge:

- Symptomer som udslæt (nældefeber), problemer med at trække vejret eller hævelse af dine læber, tunge eller svælg, da du kan have en allergisk reaktion. Nogle patienter, som har taget RINVOQ, har haft alvorlige allergiske reaktioner. Hvis du får nogen af disse symptomer, mens du er i behandling med RINVOQ, stop med at tage RINVOQ og få akut lægehjælp med det samme
- Alvorlige mavesmerter især ledsaget af feber, kvalme og opkastning.

Blodprøver

Du skal have taget blodprøver, før du begynder at tage RINVOQ, eller mens du er i behandling. Det er for at tjekke, om du har lavt antal røde blodlegemer (anæmi), lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni eller lymfopeni), forhøjet kolesterol (fedtstof) i blodet eller forhøjede leverenzymmer. Blodprøverne er for at kontrollere, at behandling med RINVOQ ikke medfører problemer.

Ældre

Der er højere forekomst af infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover. Kontakt lægen, så snart du bemærker tegn eller symptomer på en infektion.

Patienter i alderen 65 år og derover kan have øget risiko for infektioner, hjerteproblemer inklusive hjertetilfælde og nogle typer af kræft. Din læge vil tale med dig, om du er egnet til RINVOQ.

Børn og unge

RINVOQ anbefales ikke til børn med atopisk eksem, der er under 12 år, eller unge, der vejer mindre end 30 kg, da lægemidlet ikke er undersøgt hos disse patienter.

RINVOQ anbefales ikke til børn og unge med leddegigt, psoriasisgigt eller aksial spondyloarthritis (ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis og rygsøjlegigt), colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, der er under 18 år, da lægemidlet ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med RINVOQ

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette er vigtigt, fordi nogen typer medicin kan forringe virkningen af RINVOQ eller øge risikoen for bivirkninger. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler:

- medicin til behandling af svampeinfektioner (f.eks. itraconazol, posaconazol eller voriconazol)
- medicin til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin)
- medicin til behandling af Cushings syndrom (f.eks. ketoconazol)
- medicin til behandling af tuberkulose (f.eks. rifampicin)
- medicin til behandling af krampeanfald (f.eks. phenytoin)
- medicin med indvirkning på immunsystemet (f.eks. azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus).
- medicin, som kan øge din risiko for perforation i mave-tarm-kanalen eller diverticulitis, såsom ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (normalt brugt til behandling af smertefulde og/eller inflammatoriske tilstande i muskler eller led) og/eller opioider (anvendt til at behandle smerter) og/eller kortikosteroider (anvendes sædvanligvis til betændelsestilstande).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager RINVOQ.

Graviditet, amning og prævention

Graviditet

RINVOQ må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Du bør ikke anvende RINVOQ, mens du ammer, da man ikke ved, om lægemidlet udskilles i modermælk. Du og din læge skal beslutte, om du vil amme eller bruger RINVOQ. Du skal ikke gøre begge dele.

Prævention

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid, mens du tager RINVOQ og i mindst 4 uger efter din sidste dosis RINVOQ. Hvis du bliver gravid i dette tidsrum, skal du tale med lægen med det samme.

Hvis dit barn får sin første menstruationsperiode, mens hun tager RINVOQ, skal du informere lægen om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

RINVOQ påvirker ikke eller kun i begrænset grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage RINVOQ

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Hvis du har leddegigt, psoriasisgigt eller aksial spondyloarthritis (ikke-radiografisk aksial spondyloarthritis og rygsøjlegigt)

Den anbefalede dosis er én 15 mg-tablet én gang dagligt.

Hvis du har atopisk eksem

Voksne:

Den anbefalede dosis er 15 mg eller 30 mg som ordineret af lægen, som én tablet dagligt. Lægen kan øge eller sænke din dosis, afhængigt af hvor godt lægemidlet virker.

Ældre:

Hvis du er 65 år eller derover, er den anbefalede dosis 15 mg en gang dagligt.

Unge (fra 12 til 17 år), der vejer mindst 30 kg:

Den anbefalede dosis er én 15 mg-tablet én gang dagligt.

Hvis du har colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis er én 45 mg-tablet én gang dagligt i 8 uger. Lægen kan beslutte at udvide den indledende dosis på 45 mg til yderligere 8 uger (i alt 16 uger). Dette efterfølges af én tablet på 15 mg eller én tablet på 30 mg én gang dagligt til langtidsbehandling. Lægen kan øge eller sænke din dosis, afhængigt af hvordan du reagerer på lægemidlet.

Ældre:

Hvis du er 65 år eller derover, er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt til langtidsbehandling.

Lægen kan sænke dosis, hvis du har en nyresygdom, eller hvis du får visse andre lægemidler.

Hvis du har Crohns sygdom

Den anbefalede dosis er én 45 mg-tablet én gang dagligt i 12 uger. Dette efterfølges af én tablet på 15 mg eller én tablet på 30 mg én gang dagligt til langtidsbehandling. Lægen kan øge eller sænke din dosis, afhængigt af hvordan du reagerer på lægemidlet.

Ældre:

Hvis du er 65 år eller derover, er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt til langtidsbehandling.

Lægen kan sænke dosis, hvis du har nyreproblemer, eller hvis du har fået ordineret visse andre lægemidler.

Sådan skal du tage tabletterne

- Tabletten skal synkes hel sammen med vand. Du må ikke dele, knuse, tygge eller knække tabletten, inden du sluger den, da det kan påvirke den mængde medicin, du får ind i kroppen.
- Tag RINVOQ på samme tidspunkt hver dag, så det er lettere at huske.
- Tabletterne kan tages med eller uden mad.
- Tørremidlet må ikke indtages.
- Undgå mad eller drikke, der indeholder grapefrugt, mens du tager (eller bliver behandlet med) RINVOQ, da det kan gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger, fordi mængden af medicin i kroppen øges.

Hvis du har taget for meget RINVOQ

Hvis du har taget for meget RINVOQ, skal du kontakte lægen. Du kan få nogle af de bivirkninger, der er angivet i pkt. 4.

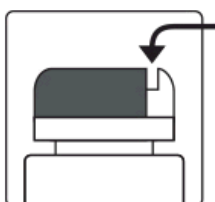
Hvis du har glemt at tage RINVOQ

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det.
- Hvis du glemmer at tage en dosis en hel dag, skal du springe dosen over og nøjes med at tage den sædvanlige dosis dagen efter.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

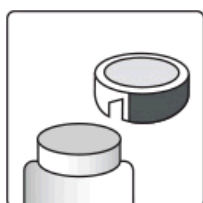
Hvis du holder op med at tage RINVOQ

Stop ikke behandlingen med RINVOQ, medmindre lægen siger, du skal.

Sådan åbner du beholderen



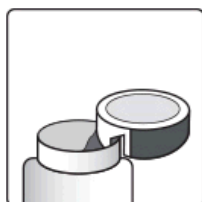
Skær til åbning af folien - på beholderens låg



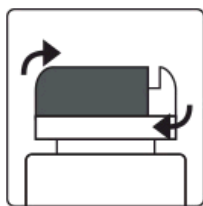
1. Sådan åbner du folien

1a Tag låget af beholderen ved at trykke det nedad og dreje det mod uret.

1b. Vend låget om, og anbring skæret ved kanten af folieforseglingen.



2. Tryk skæret nedad, så der kommer hul på folien, og før det rundt langs hele foliekanten.



3. Når du har taget din tablet, skal du sætte låget tilbage på plads og skrue det godt fast.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Tal med lægen eller søg læge med det samme, hvis du oplever :

- Infektion som helvedesild (herpes zoster), der kan give smertefulde hududslæt med blærer – almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- Lungebetændelse, der kan give åndenød, feber og hoste med slim – almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)
- Infektion i blodet (sepsis) – ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)
- Allergiske reaktioner (trykken for brystet, hivende vejrtrækning, hævelse af læber, tunge og svælg, nældefeber) – ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Andre bivirkninger

Tal med lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- Infektion i svælg og næse
- Akne

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Ikke-melanom hudkræft
- Hoste
- Feber
- Forkølelsessår (herpes simplex)
- Kvalme
- Forhøjet niveau af enzymet kreatinkinase (påvises i blodprøver)
- Lavt antal hvide blodlegemer (påvises i blodprøver)
- Forhøjet kolesterol (en type fedtstof i blodet (påvises i blodprøver))
- Forhøjede leverenzymmer (påvises i blodprøver (tegn på leverproblemer))
- Vægtøgning
- Betændelse i (hævelse af) hårsækkene
- Influenza
- Blodmangel (anæmi)
- Mavesmerter
- Træthed (du føler dig usædvanligt træt og svækket)
- Hovedpine
- Nældefeber (urticaria)
- Urinvejsinfektion
- Udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- trøske i munden (hvide belægninger i munden)
- forhøjede triglycerider (en type fedtstof) i blodet (påvises i blodprøver)
- diverticulitis (smertefuld betændelse i små udposninger af din tarm).
- gastrointestinalperforation (et hul i tarmen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen **etiketten** og æsken efter EXP.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale blisterpakning **eller beholder med tæt tillukket låg** for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rinvoq indeholder:

Aktivt stof: upadacitinib.

RINVOQ 15 mg depottabletter

- Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat svarende, til 15 mg upadacitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).

RINVOQ 30 mg depottabletter

- Hver depottablet indeholder 30 mg upadacitinibhemihydrat, svarende til 30 mg upadacitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172).

RINVOQ 45 mg depottabletter

- Hver depottablet indeholder upadacitinibhemihydrat, svarende til 45 mg upadacitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, vinsyre, hypromellose, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat.

- Filmovertræk: polyvinylalkohol, macrogol, talcum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

RINVOQ 15 mg-depottabletter

RINVOQ 15 mg-depottabletter er lilla, aflange, bikonvekse (udadbuede) tabletter præget med "a15" på den ene side.

Tabletterne fås i blisterpakninger eller beholdere.

RINVOQ fås i pakninger med 28 eller 98 depottabletter og i multipakninger med 84 depottabletter fordelt i 3 æsker, der hver indeholder 28 depottabletter.
Hver kalenderblister indeholder 7 tabletter.

RINVOQ fås i beholdere (med tørremiddel), der indeholder 30 depottabletter, idet en pakning enten indeholder 1 beholder (pakning med 30 tabletter) eller 3 beholdere (pakning med 90 tabletter).

RINVOQ 30 mg depottabletter

RINVOQ 30 mg-depottabletter er røde, aflange, bikonvekse (udadbuede) tabletter præget med "a30" på den ene side.

Tabletterne fås i blisterpakninger eller beholdere.

RINVOQ fås i pakninger med 28 eller 98 depottabletter.
Hver kalenderblister indeholder 7 tabletter.

RINVOQ fås i beholdere (med tørremiddel), der indeholder 30 depottabletter, idet en pakning enten indeholder 1 beholder (pakning med 30 tabletter) eller 3 beholdere (pakning med 90 tabletter).

RINVOQ 45 mg depottabletter

RINVOQ 45 mg depottabletter er gule til meleret gule, aflange, bikonvekse (udadbuede) tabletter præget med "a45" på den ene side.

Tabletterne fås i blisterpakninger eller beholdere.

RINVOQ fås i pakninger med 28 depottabletter.
Hver kalenderblister indeholder 7 tabletter.

RINVOQ fås i beholdere (med tørremiddel), der indeholder 28 depottabletter, idet en pakning indeholder 1 beholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Fremstiller

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

Italien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf.: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Du kan også finde detaljerede og opdaterede oplysninger om dette lægemiddel ved at scanne den QR-kode, der er angivet nedenfor eller på den ydre æske, ved brug af en smartphone. Disse oplysninger er også tilgængelige via følgende URL: www.rinvoq.eu.

QR-kode skal anføres

Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller <i brailleskrift> eller <stor skrift (magnaprint)>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.